Aus der Neurologischen Abteilung
des Klinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin
Abteilungsleiter: Professor Dr. med. D. Janz

Schlafverhalten Epilepsiekranker unter Langzeitmedikation von Diphenylhydantoin

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Soheyl Noachtar
aus Teheran/Iran
1985

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549615_0003

Aus der Neurologischen Abteilung
des Klinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin
Abteilungsleiter: Professor Dr. med. D. Janz

Schlafverhalten Epilepsiekranker unter Langzeitmedikation von Diphenylhydantoin

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Soheyl Noachtar
aus Teheran/Iran
1985

Referent: Professor Dr. med. P. Wolf

Korreferent: Professor Dr. M. Straschill

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 8. Oktober 1985

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	6
1.1	Anfallsbindung an bestimmte Phasen des Schlaf-Wach-Rhythmus	6
1.2	Schlafverhalten und Verlaufsform der Epilepsie	8
1.3	Beziehungen von epilepsiespezifischen Potentialen im EEG bzw. klinischen Anfällen zu bestimmten Schlafstadien	10
1.4	Diphenylhydantoin (DPH)	20
1.4.1	Zur Geschichte des DPH in der Epilepsiebehandlung	20
1.4.2	Klinische Pharmakologie von DPH	23
1.4.3	Untersuchungen zur Wirkung von DPH auf den Schlaf	27
1.5	Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus als Therapieansatz bei Epilepsiekranken	35
1.5.1	Diätetische Aspekte	35
1.5.2	Medikamentöse Aspekte	36
1.6	Untersuchungen zur Adaptation des Schlafverlaufes unter längerfristiger Antiepileptikaeinnahme	42
2.	Fragestellung	50
3.	Methoden	52
3.1	Hinweis auf das Projekt	52
3.2	Patienten	52
3.3	Quantitative Analyse von DPH im Plasma	59
3.4	Aufbau der Untersuchung	59
3.5	Methode der polygraphischen Schlafableitung	61
3.6	Auswertung der polygraphischen Schlafableitungen	62
3.6.1	Schlafstadienklassifikation nach Rechtschaffen und Kales	62
3.6.2	Globale und strukturelle Schlafparameter	66

		Seite
3.7	Statistik	68
4.	Ergebnisse	70
4.1	Schlafverlauf vor Behandlung	71
4.1.1	Globale Schlafparameter	71
4.1.2	Strukturelle Schlafparameter	71
4.2	Die Wirkung von 6-10 wöchiger DPH-Medikation auf den Schlaf Epilepsiekranker	72
4.2.1	Globale Schlafparameter	73
4.2.2	Strukturelle Schlafparameter	73
4.3	Die Wirkung von durchschnittlich 9-monatiger DPH-Medikation auf den Schlaf Epilepsiekranker	74
4.3.1	Globale Schlafparameter	75
4.3.2	Strukturelle Schlafparameter	76
4.4	Beziehung zwischen DPH-Plasmakonzentration und Wirkung auf den Schlafverlauf Epilepsiekranker	78
4.4.1	DPH-Plasmakonzentration und Schlafveränderungen nach 6-10 wöchiger DPH-Medikation	79
4.4.2	DPH-Plasmakonzentration und Schlafveränderungen nach durchschnittlich 9-monatiger DPH-Medikation	81
4.5	Beziehung zwischen Wirkung von DPH auf den Schlafverlauf Epilepsiekranker und Therapieerfolg	85
4.6	Beziehung zwischen Wirkung von DPH auf den Schlafverlauf Epilepsiekranker und Dauer der Langzeitmedikation von DPH	87
4.7	Häufigkeit spezifisch epileptischer Potentiale bzw. epileptischer Anfälle in polygraphischen Nachtschlafableitungen Epilepsiekranker unter Langzeitmedikation von DPH	89
4.8	Tabellarische und graphische Übersicht der Ergebnisse (Abb. 4-7, Tab. 3 a-12)	102

		Seite
5.	Diskussion	124
5.1	Vergleich der Methoden mit der bisherigen Literatur	124
5.1.1	Probanden	124
5.1.2	Intravindividuell vergleichende Beurteilung der Wirkung von DPH auf den Schlaf	125
5.1.3	Dauer der Medikation, Dosierung und Kontrolle der Plasmakonzentration von DPH	126
5.1.4	Bisherige Untersuchungen zur Adaptation des Schlafverlaufes unter längerfristiger Antiepileptikaeinnahme	127
5.2	Diskussion der Ergebnisse	128
5.2.1	Die Wirkung von 6-10 wöchiger DPH-Medikation auf den Schlaf Epilepsiekranker	128
5.2.2	Die Wirkung von durchschnittlich 9-monatiger DPH-Medikation auf den Schlaf Epilepsiekranker	131
5.2.3	Beziehungen zwischen DPH-Plasmakonzentration und Schlafveränderungen Epilepsiekranker unter DPH-Medikation	134
5.2.4	Beziehung zwischen Wirkung von DPH auf den Schlafverlauf Epilepsiekranker und Therapieerfolg	137
5.2.5	Beziehung zwischen Wirkung von DPH auf den Schlafverlauf Epilepsiekranker und Dauer der Langzeitmedikation von DPH	138
5.2.6	Häufigkeit spezifisch epileptischer Potentiale bzw. klinischer Anfälle in polygraphischen Nachtschlafableitungen Epilepsiekranker unter Langzeitmedikation von DPH	138
6.	Zusammenfassung	142
7.	Literatur	144
8.	Anhang (Abb. 8-19, Tab. 13-21)	170

1. Einleitung

Die in den folgenden Abschnitten aufgeführten mehrfachen Beziehungen zwischen Epilepsie und Schlaf-Wach-Rhythmus werden im einzelnen dargestellt und sollen die Frage einleiten, ob und wie der Schlaf Epilepsiekranker unter längerfristiger Behandlung mit Diphenylhydantoin beeinflußt wird.

1.1 Anfallsbindung an bestimmte Phasen des Schlaf-Wach-Rhythmus

Beobachtungen über Zusammenhänge zwischen Schlaf und Epilepsie lassen sich bis in die Antike zurückverfolgen (Aristoteles und Hippokrates). Es ist eine alte ärztliche Erfahrung, daß vor allem große Anfälle dazu neigen, zu bestimmten Tages- oder Nachtzeiten aufzutreten und diese Bindung über Jahre erhalten bleiben kann (Féré 1890 und Gowers 1901). Nach dem Auftreten der Anfälle zu bestimmten Tages- oder Nachtzeiten wurde vom "diffused type", bei dem keine Zuordnung zu finden war, der "diurnal-" und der "nocturnal type" unterschieden (Langdon-Down und Brain 1929, Patry 1931 und Hopkins 1933) und unterschiedliche Schlafverläufe vermutet, die die Auslösung der Anfälle zu bestimmten Zeiten begünstigten (Patry 1931). Die Beobachtung, daß sich die Anfallsmaxima durch Verschiebung der Schlafzeiten ändern lassen, wurde mitgeteilt (Marchand 1931 und Griffiths und Fox 1938) und der Zusammenhang zur Schlaf-Wach-Periodik betont (Magnussen 1936).
Nach Janz (1969) lassen sich im Hinblick auf den Schlaf-Wach-Rhythmus für große Anfälle vier Schwerpunkte beschreiben:

1. Anfälle nach dem Erwachen, d.h. von wenigen Minuten bis 2 Stunden nach dem Erwachen.
2. Anfälle vorwiegend um "Feierabend", d.h. in der Entspannung nach getaner Arbeit, meist 8-12 Stunden nach dem Aufwachen.

3. Anfälle nach dem Einschlafen bzw. in der 1. Hälfte des Schlafes.
4. Anfälle vor dem Erwachen bzw. in der 2. Hälfte des Schlafes.

Eine Klassifikation der Krankheitsverläufe nach typischen Bindungen oder der Ungebundenheit der Anfälle ergab drei Verlaufsformen:

1. Aufwach-Epilepsien (AE), d.h. Epilepsien mit großen Anfällen, die vorwiegend nach dem Erwachen und mit geringerer Häufigkeit um Feierabend auftreten. Die Kombination beider Anfallsgipfel zu einer Verlaufsform erklärt sich daraus, daß bei reinen AE später auch um Feierabend Anfälle aufzutreten pflegen, wie auch umgekehrt Epilepsien mit "Feierabend"-Anfällen später auch zu Anfällen nach dem Erwachen neigen.
2. Schlaf-Epilepsien (SE), weil sich bei längerem Verlauf meist beide Anfallsgipfel - nach dem Einschlafen und vor dem Erwachen - miteinander kombinieren.
3. Diffuse Epilepsien (DE), d.h. tagesperiodisch ungebundene Epilepsien mit großen Anfällen vorwiegend aus dem wachen Zustand, jedoch weniger oder überhaupt nicht nach dem Erwachen und um Feierabend.

Die Auszählung von 2110 Grand mal-Epilepsien verschiedener Ätiologie von mindestens zweijährigem Verlauf ergab bei 34 % Aufwach-, bei 45 % Schlaf- und bei 21 % diffuse Epilepsien (Janz 1962). Die Anfallsbindung an den Schlaf-Wach-Rhythmus blieb in ca. 75 % über Jahre konstant. AE können jedoch in 17 % in SE und beiden Formen (6 % bzw. 20 %) in DE übergehen. Nach Janz (1969) korrelieren kleine Anfälle in typischer Weise mit den Verlaufsformen großer Anfälle hinsichtlich des Schlafes: Sofern zu den kleinen Anfällen der altersgebundenen Petit mal-Gruppe große Anfälle hinzutreten, geschieht dies in 76 % als Aufwach-Grand mal. Psychomotorische Anfälle kombinieren in 55 % mit Schlaf-Grand mal, zu 30 % mit diffusen Grand mal und in 15 % mit Aufwach-Grand mal. Neokortikale Anfälle verlaufen in Kombination mit großen Anfällen in der

Mehrzahl (50 %) als DE, zu 37 % als SE und nur zu 13 % als AE.

1.2 Schlafverhalten und Verlaufsform der Epilepsie

Janz (1953) beschrieb, daß Kranke mit Aufwachepilepsien und Kranke mit Schlafepilepsien in gegensätzlicher Weise müde und wach werden, einschlafen und aufwachen, d.h. in verschiedenen Phasen des Schlaf-Wach-Rhythmus ihre Tief- und Höhepunkte erreichen. "Patienten mit Aufwachepilepsien werden ausgesprochen beschwerlich wach, zögern das Aufstehen möglichst lange hinaus und sind danach noch eine Weile schlaftrunken. Sie kommen erst allmählich im Laufe des Vormittags zu sich, sind dafür aber am Spätnachmittag und Abend hellwach und leistungsfähig. Sie neigen dazu, abends noch lange aufzubleiben, und schlafen dann meist unter gewissen Schwierigkeiten wie mehrmaligem Aufschrecken, wiederholten Einschlafzuckungen, erst nach mannigfachen Zeremonien ein. Ihr Schlaf ist in den ersten Stunden unruhig und wird erst gegen Morgen tiefer, so daß sie bis in den Vormittag hinein schlafen würden, wenn es möglich wäre." (Janz 1969). "Schlaf-Epileptiker dagegen fühlen sich abends müde und pflegen eher früh und rasch einzuschlafen. Sie fallen bald in einen tiefen Schlaf, in dem sie kaum die einmal eingenommene Haltung ändern, erinnern wenig Träume, sind morgens leicht zu wecken und fühlen sich dann frisch und ausgeschlafen. Den Vormittag über ist ihr Lebensgefühl am höchsten und ihre Leistungsfähigkeit am besten." (Janz 1969).
Christian (1961) bestätigte die Beobachtungen von Janz (1953 und 1969) anhand von EEG-Untersuchungen an jeweils 10 Patienten mit Schlaf- bzw. Aufwachepilepsie. Der Nachtschlaf der Patienten mit Schlafepilepsie zeichnete sich aus durch rasches Einschlafen und Erreichen tiefer Schlafstadien, in denen relativ lange verharrt wurde. Bei den Patienten mit Aufwachepilepsien fiel das langsame Einschlafen und der flache, fragmentierte Schlaf auf, wobei erst gegen Ende des

Schlafes in den frühen Morgenstunden tiefere Schlafstadien erreicht wurden. Allerdings muß berücksichtigt werden, daß die Schlafableitungen nicht kontinuierlich und ohne Electrooculogramm, somit ohne Registrierung des REM-Schlafes, durchgeführt wurden.

Jovanovic (1967) kam zu übereinstimmenden Ergebnissen mittels polygraphischer Nachtschlafableitungen (EEG, EOG, EMG und EKG) an 120 Epilepsiekranken mit einer Mindesterkrankungsdauer von 3 Jahren. Der Schlafverlauf der Patienten mit Schlafepilepsien wurde als "Schlafüberschuß" und bei den Patienten mit Aufwachepilepsien als "Schlafdefizit" bezeichnet. Kritisch muß angemerkt werden, daß bei den mit Phenobarbital (PB) und DPH vorbehandelten Patienten die Medikation spätestens 5 Tage vor Untersuchungsbeginn abgesetzt worden war. Dadurch sind bei PB mit einer Halbwertszeit von 3 bis 4 Tagen (Mark 1963 und Van der Kleijn et al. 1975) und auch bei DPH mit einer Halbwertszeit von 11,4 bis 96,9 Stunden (Houghton und Richens 1974) zum Untersuchungszeitpunkt Medikamenteneffekte als auch Reboundeffekte zu erwarten, die die Ergebnisse beeinflussen können (Gault 1976).

Während Chemburkar et al. (1976) die Ergebnisse von Christian (1961) weitgehend bestätigten, fanden Okuma et al. (1971) und Maxion et al. (1973) keine Unterschiede im Schlaf zwischen Patienten mit Schlaf- und Aufwachepilepsien.

Der Schlaf von Patienten mit generalisierten Epilepsien (Passouant et al. 1975) und Patienten mit generalisierten und fokalen Epilepsien (Kazamatsuri et al. 1970 und Angeleri 1975) war dem gesunder Probanden weitgehend ähnlich.

Für Patienten mit "Temporallappenepilepsien" wurde im Vergleich zu gesunden Versuchspersonen weniger Tief- und unregelmäßiger REM-Schlaf mit individuell mehr oder weniger desorganisierter Schlafstruktur beschrieben (Kikuchi 1969). Unregelmäßigen REM-Schlaf im Vergleich zu Gesunden beobachteten auch Lieb et al. (1980). Sonst war der Schlaf im Rahmen dessen, was für gesunde Probanden gilt (Williams et al. 1964).

Baldy-Moulinier (1982) fand bei Patienten mit "Temporallappenepilepsie" im Vergleich zu gesunden Versuchspersonen keine Unterschiede, außer daß der REM-Schlaf verringert war, sofern während des Schlafes Anfälle auftraten. Außerdem waren bei den meisten Patienten keine Adaptationsnächte an die Bedingungen des Labors durchgeführt worden, weshalb "First-night-Effekte" (Agnew et al. 1966 und Mendels et al. 1967) wie vermehrte Wachzeiten nach dem Einschlafen und häufigere Stadienwechsel zu verzeichnen waren.
Bei Patienten mit Absencen wurden im Vergleich zu Gesunden keine Unterschiede im Schlaf gefunden (Sato et al. 1973 und Tassinari et al. 1974). Halász und Dévényi (1974) dagegen beschrieben bei Patienten mit Absencen auffällig häufige Aufwachphasen, die mit Spike-Wave-Komplexen einhergingen. Allerdings war die antiepileptische Medikation erst 1 bis 2 Tage vor Untersuchungsbeginn abgesetzt worden.
Danninger (1982) untersuchte den Schlafverlauf von 43 unbehandelten Epilepsiekranken (19 mit generalisierten, 21 mit fokalen und 3 mit unklassifizierbaren Epilepsien) nach 2 Adaptationsnächten anhand polygraphischer Ableitungen. Nahm man die photosensiblen Patienten mit generalisierten Epilepsien, die vermehrt Tiefschlaf aufwiesen, vom Vergleich aus, so ergab sich kein Unterschied zwischen dem Schlaf der Patienten mit fokalen und generalisierten Epilepsien.

1.3 Beziehungen von epilepsiespezifischen Potentialen im EEG bzw. klinischen Anfällen zu bestimmten Schlafstadien

Gibbs und Gibbs (1947) fanden im Vergleich von Wach- und Schlaf-EEG Epilepsiekranker im Schlaf-EEG doppelt so häufig und vor allem in leichten Schlafstadien zu Beginn und am Ende des Nachtschlafes spezifisch epileptische Potentiale. Sie folgerten aus ihrer Untersuchung: "... every minute of this phase of sleep is more informative than an hour of waking record." (Gibbs und Gibbs 1947).

Christian (1960) berichtete von einer Untersuchung, in der von 28 Patienten mit Aufwachepilepsien und 22 Patienten mit Schlafepilepsien EEG-Nachtschlafableitungen durchgeführt wurden. Spezifisch epileptische Entladungen wurden bei 85 % der Schlafepileptiker registriert. Zumeist fielen sie in das Tiefschlafstadium E (nach Loomis 1937), etwas seltener in das Stadium D und nur ausnahmsweise auch in die frühen Stadien A bis C. Demgegenüber waren bei 70 % der Aufwachepileptiker epileptische Potentiale nachweisbar, die vorwiegend in den Stadien des leichten (C) und mittleren (D) Schlafes, öfter sogar schon während des Einschlafens, selten auch in den kurzdauernden Phasen des tiefen Schlafes (E) auftraten. Gänshirt und Vetter (1961) betonten anhand einer Untersuchung an 32 Patienten mit Schlafepilepsien, 22 Patienten mit Aufwachepilepsien, 40 Patienten mit diffusen Epilepsien und 6 Patienten mit kleinen Anfällen, daß im Vergleich vom Wach- zum Schlaf-EEG, im Schlaf-EEG von Patienten mit Schlafepilepsien ein Zuwachs für den Nachweis spezifischer Potentiale von 6 auf 62,5 % zu finden war. Die Zuwachsrate bezüglich des Auftretens spezifisch epileptischer Potentiale im Schlaf-EEG war bei den Patienten mit Aufwachepilepsien mit 1:1,2 wesentlich geringer als bei Patienten mit Schlafepilepsien (1:10), lag allerdings aufgrund der im Wach-EEG schon häufigeren Befunde (73 %) dadurch absolut höher (86 %). Bei den Patienten mit Aufwachepilepsien wurden epileptische Entladungen vor allem in den flachen Schlafstadien registriert, wobei Weckreizen, sofern sie zu kurzzeitigem Erwachen führten, eine besonders provozierende Wirkung zugeschrieben wurde. Patienten mit Schlafepilepsien zeigten epileptische Potentiale vorwiegend in den tiefen Schlafstadien. Eine Bevorzugung bestimmter Schlafstadien für das Auftreten spezifischer Potentiale ergab sich bei den Patienten mit diffusen Epilepsien nicht. In der Wertung der Ergebnisse muß berücksichtigt werden, daß die antiepileptische Medikation nur wenige Tage vor dem Untersuchungstermin abgesetzt und keine kontinuierlichen Schlaf-EEG-Ableitungen durchgeführt worden waren. Außerdem war, wie

auch bei Christian (1960), der REM-Schlaf nicht mit in die Untersuchung einbezogen worden.
Jovanovic (1967 b und c) beschrieb, daß epilepsiespezifische Entladungen im Schlaf-EEG bei Patienten mit Aufwachepilepsien und Patienten mit Petit mal vor allem in den Aufwachphasen innerhalb der Schlafperioden und im Verlauf der Nacht gegen Morgen zunahmen. Patienten mit Schlafepilepsien und Patienten mit psychomotorischen Anfällen zeigten dagegen spezifische Potentiale eher in den tiefen Schlafstadien mit einer Abnahme der Häufigkeit vom Abend bis zum Morgen.
Batini et al. (1962) und Delange et al. (1962) berichteten, daß spezifisch epileptische Potentiale bei Patienten mit Petit mal-Epilepsien vor allem im Non-REM-Schlaf auftraten. Dies wurde von Meier-Ewert und Broughton (1967) bestätigt. An 10 von 13 ambulanten Patienten mit Petit mal-Epilepsien, Grand mal-Epilepsien und Kombinationen beider Anfallsformen fanden Ross et al. (1966) einen kontinuierlichen Anstieg in der Häufigkeit des Auftretens spezifisch epileptischer Entladungen von der Einschlafphase zum Tiefschlafstadium. Während des REM-Schlafes nahmen die epileptischen Entladungen deutlich ab. Von weiteren Autoren wird die Beobachtung gestützt, daß generalisierte epileptische Entladungen mit oder ohne klinische Symptome durch Non-REM-Schlaf gefördert werden (Cadilhac et al. 1965, Passouant et al. 1965, Okuma et al. 1971, Popoviciu et al. 1971, Besset 1982).
Sato et al. (1973) untersuchten 12 Patienten mit Absencen im Alter von 6-15 Jahren, von denen die Hälfte unbehandelt, die andere Hälfte behandelt waren. Sie fanden die Häufigkeit des Auftretens spezifischer Potentiale am größten im Stadium 4, am niedrigsten hingegen im Stadium REM. Epileptische Entladungen traten bevorzugt im 1. Schlafzyklus auf, am seltensten im letzten Schlafzyklus, was von den Autoren mit der Tatsache in Beziehung gesetzt wird, daß Stadium 4, das die höchste Entladungsrate aufwies, normalerweise in den ersten Stunden des Nachtschlafes auftritt. Außer der Beobachtung, daß alle unbehandelten Patienten mit Absencen spezifische Entladungen

auch im REM-Schlaf aufwiesen, bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen behandelten und unbehandelten Patienten, wobei die Autoren keine Angaben zu den verwendeten Medikamenten machten.
Tassinari et al. (1974) untersuchten 11 Patienten mit Absencen, deren antiepileptische Medikation 24 bis 48 Stunden vor Untersuchungsbeginn abgesetzt worden war. Hinsichtlich der Verteilung von Spike-Wave-Potentialen über den Nachtschlaf fanden sie eine Häufung während der Einschlafphase, zu Beginn von Stadium 2, in Übergangsphasen vor und nach Stadium REM und während transitorischer Aufwachphasen.
Passouant et al. (1975) berichteten, daß bei Petit mal-Epilepsiekranken in Übergangsphasen von Stadium 1 zu Stadium 2 eine Häufung der typischen 3/sec Spike-Wave-Muster zu verzeichnen war. Für Patienten mit generalisierten großen Anfällen sei der Non-REM-Schlaf "very ictogen". Vor allem bei Patienten mit Schlaf-Grand mal seien generalisierte Entladungen oder klinische Anfälle im Stadium 4 zu Beginn der Nacht, sowie im Stadium 2 gegen Ende der Nacht aufgetreten. Die Bedeutung der "transitional states of sleep (sleep onset, night awakenings, waking up)" wird auch und vor allem für idiopathische Epilepsien mit großen und kleinen Anfällen hervorgehoben.
Chemburkar et al. (1976) registrierten an 15 erwachsenen Patienten mit generalisierten großen Anfällen (6 Patienten mit Aufwach- und 9 Patienten mit Schlafepilepsien) epileptische Entladungen gehäuft im Stadium 2 und mit höherer Entladungsrate im anteilmäßig kürzeren Stadium 3, wobei eine Bevorzugung bei Zykluswechsel bzw. kurz nach Zyklusbeginn festzustellen war. Im Stadium 4 wurden keine und im Stadium REM nur selten spezifische Potentiale beobachtet.
Niedermeyer (1982) ist der Ansicht, daß "an abnormal paroxysmal response to arousal and the influx of upward traveling stimuli seem to be the most important epileptogenic mechanism in primary generalized seizures." Dies gelte vor allem für jüngere Patienten im Alter von 4-12 Jahren.

Billiard (1982) referierte über polygraphische Schlafableitungen an 320 über 12 Jahren alten Patienten mit generalisierten und fokalen Epilepsien. Von 141 Patienten mit generalisierten Epilepsien hatten 77 Grand mal-Anfälle (16,8 % hatten Anfälle nach dem Erwachen, 36,3 % während des Tages, 28,5 % während des Schlafes und 18,1 % während des Tages und der Nacht), 32 Patienten hatten pyknoleptische Petit mal und 32 Patienten myoklonische Anfälle. Es ergaben sich folgende Befunde:

- Patienten mit großen Anfällen tagsüber wiesen epileptische Entladungen während des Einschlafens, im Non-REM- und REM-Schlaf auf.
- Patienten mit großen Anfällen während des Schlafes zeigten in einem Drittel der Fälle spezifische Entladungen im Non-REM-Schlaf.
- Patienten mit großen Anfällen nach dem Erwachen hatten in einem hohen Prozentsatz spezifische Potentiale beim Einschlafen und während nächtlichen und morgendlichen Erwachens und weniger ausgeprägt im Non-REM-Schlaf.

An 32 Patienten mit Petit mal-Epilepsien wurde eine Gruppe von 19 Patienten, die das typische 3/sec Spike-Wave-Muster im REM-Schlaf und eine andere Gruppe von 13 Patienten, die die Paroxysmen im Non-REM-Schlaf aufwiesen, differenziert. Für 32 Patienten mit myoklonischen Anfällen wurde eine Häufung von epileptischen Potentialen während des Einschlafens und während Aufwachphasen innerhalb der Nacht und zum Schlafende, sowie weniger deutlich im Non-REM- und REM-Schlaf beschrieben.

Die dargestellten Untersuchungen lassen zusammenfassend die Aussage zu, daß bei Patienten mit generalisierten Epilepsien spezifische Entladungen vor allem im Non-REM-Schlaf und in Einschlaf- und Aufwachphasen auftreten.

Im REM-Schlaf dagegen wurden bei Patienten mit generalisierten Epilepsien wesentlich seltener spezifische Potentiale mit oder ohne klinische Symptome beschrieben (Delange et al. 1962, Cadilhac et. al. 1965, Gastaut et al. 1965, Jovanovic

1966, Ross et al. 1966, Meier-Ewert und Broughton 1967, Passouant und Cadilhac 1970, Popovicui et al. 1971, Passouant et al. 1975).

Batini et al. (1962) beobachteten eine ausgeprägte Anfallshemmung durch REM-Schlaf auf BNS-Anfälle, wobei das für diese Anfallsform typische EEG-Muster der Hypsarrhythmie durch REM-Schlaf unterdrückt wurde. Meier-Ewert und Broughton (1967) fanden ebenfalls, daß im REM-Schlaf spontane und durch Photostimulation ausgelöste epileptische Entladungen bei Patienten mit generalisierten Epilepsien abnehmen und manchmal sogar völlig verschwinden. Jovanovic (1966) fand bei 37 Epilepsiekranken spezifische Potentiale nur im Non-REM-Schlaf und diskutiert eine mögliche Anfallshemmung durch REM-Schlaf. Passouant und Cadilhac (1970) referieren eine Untersuchung an 100 Epilepsiekranken, wobei sie feststellen, daß spezifisch epileptische Potentiale bei generalisierten Epilepsien hauptsächlich im Non-REM-Schlaf und umgekehrt bei Patienten mit fokalen Epilepsien eher im REM-Schlaf auftreten. Übergangsstadien wirkten bei beiden Gruppen anfallsfördernd.

Von der Tatsache, daß auch im REM-Schlaf bei Petit mal-Epilepsien generalisierte Entladungen zu verzeichnen sind, berichten Gastaut et al. (1964), Ross et al. (1966), Tomka (1971 und 1983), Passouant et al. (1975) und Billiard (1982). An 15 photosensiblen Patienten mit generalisierten Epilepsien, von denen 10 Patienten auch große Anfälle hatten, beschrieben Hishikawa et al. (1967), daß durch intermittierte Photostimulation spezifisch epileptische Potentiale im REM-Schlaf ebenso gut zu provozieren waren wie im Wachzustand, während bei "drowsiness" die Entladungshäufigkeit stark nachließ und im Tiefschlaf keine epileptischen Potentiale zu induzieren waren.

Bergamasco et al. (1967) berichteten von einer 13-jährigen Patientin mit Dyssynergia cerebellaris myoclonica, bei der anscheinend alle REM-Schlafphasen durch generalisierte klonische Anfälle ersetzt wurden.

Passouant und Cadilhac (1970) vermuteten bei einem ihrer Patienten eine regelmäßige Substitution der REM-Schlafphasen durch generalisierte tonisch-klonische Anfälle.
Interessant ist in diesem Zusammenhang die Beobachtung, daß die Morphologie von Spike-Wave-Komplexen sich im Non-REM-Schlaf ändert (höhere Amplitude, geringere Frequenz), im REM-Schlaf hingegen dem Wachzustand vergleichbar bleibt (Ross et al. 1966, Sato et al. 1973, Tassinari et al. 1974, Tomka 1983).
Tomka (1983) referierte eine Untersuchung über 54 polygraphische Ganznachtschlafableitungen an 24 Petit mal-Patienten, deren antiepileptische Medikation (DPH, Succinimid, Phenobarbital und Benzodiazepinderivate) 24 bis 48 Stunden vor Untersuchungsbeginn reduziert oder abgesetzt worden war, und betont, daß sich spezifisch epileptische Entladungen im REM-Schlaf viel uneinheitlicher verhalten als im Non-REM-Schlaf. Er findet 3 Gruppen:

- bei 8 Patienten waren die epileptischen Erscheinungen in allen REM-Schlafphasen restlos ausgelöscht.
- bei 18 Patienten waren die epileptischen Entladungen in allen REM-Schlafphasen seltener als im Wachzustand bzw. im Non-REM-Schlaf, oder sie traten nur in einigen seltenen REM-Schlafphasen auf.
- bei 3 Patienten zeichnete sich eine Aktivierung der Entladungshäufigkeit im REM-Schlaf ab.

Auch bei fokalen Epilepsien fanden sich interiktale spezifische Potentiale im Non-REM-Schlaf (Lieb et al. 1980), vor allem im Stadium 2 (Delange et al. 1967) und im Stadium 2 und 3 (Gottschaldt und Neuhauser 1973, Angeleri 1975). Während Lieb et al. (1980) im REM-Schlaf kaum spezifische Potentiale beobachten konnten, wird von anderen Autoren ein Fortbestehen von epileptischen Entladungen mit oder ohne klinischer Symptomatik im REM-Schlaf betont (Cadilhac et al. 1965, Gastaut et al. 1965, Passouant et al. 1965 und 1967, Angeleri et al. 1967, Popoviciu et al. 1971, Besset 1982).

Angeleri (1975) berichtete, daß psychomotorische Anfälle vor allem in den Schlafstadien 2 und 4 und fokal beginnende, sekundär generalisierte große Anfälle vor allem in den Stadien 3 und 4 auftraten.
Hamel und Sterman (1982) referierten eine Untersuchung an 16 antiepileptisch behandelten (Valproinat, DPH, Carbamazepin u.a.) Patienten (11 Patienten mit komplex-fokalen Epilepsien, 3 Patienten mit generalisierten tonisch-klonischen Epilepsien, 2 Patienten mit fokal-motorischen Epilepsien). Sie fanden die größte Inzidenz für epileptische Entladungen in den Tiefschlafstadien 3 und 4.
Cadilhac (1982) beobachtete in einer Untersuchung an 50 Patienten mit komplex-fokalen Anfällen, daß bei 32 Patienten Anfälle nur im Non-REM-Schlaf auftraten, 8 Patienten nur im REM-Schlaf und 10 Patienten im REM- und Non-REM-Schlaf Anfälle aufwiesen. In einigen Fällen erschien es so als würden die komplex-fokalen Anfälle REM-Phasen induzieren. Die Bahnung fokaler Anfälle durch REM-Schlafstadien kann in einigen Fällen extreme Grade annehmen. Cadilhac (1982) berichtete auch von einem Patienten, dessen psychomotorische Anfälle Tag und Nach in 90-minütigen Abständen auftraten, wobei nachts jeweils REM-Schlafphase und Anfall zusammenfielen.
Die Vermutung von Patry (1931), daß Übergangsstadien vom Wachen zum Schlaf und umgekehrt bei bestimmten Patienten anfallsfördernd wirken können, ist anhand neuerer polygraphischer Untersuchungen bestätigt worden (Halász und Dévényi 1974, Passouant et al. 1975, Niedermeyer 1982). Übergangsphasen aus dem REM-Schlaf werden von Halász und Dévényi (1974) als fördernd hinsichtlich des Auftretens spezifisch epileptischer Potentiale mit und ohne klinische Symptome beschrieben, während von Meier-Ewert et al. (1973 und 1975) und Passouant et al. (1975) dies insbesondere aus dem Non-REM-Schlaf berichtet wird. Von Meier-Ewert (1978) wird als Erklärungsmodell diskutiert, daß eine abrupte Zunahme des sensorischen Afferenzstromes, wie es beim plötzlichen Erwachen zu erwarten

sei, das kortikothalamische Erregungsniveau durch eine vorübergehende Einschränkung inhibitorischer Interneurone der spezifischen Thalamuskerne und damit eine partielle Öffnung des thalamokortikalen Filters hebe. Dies könne bei Patienten mit erhöhter Anfallsbereitschaft und nicht ausreichend inhibitorischer Aktivität cerebraler Neuronenverbände zum Anfall führen. Für das Erwachen aus dem Non-REM-Schlaf sei dies insofern bedeutungsvoll, als das kortikale Erregungsniveau im REM-Schlaf wesentlich höher liege und daher ein Übergang aus dem Non-REM-Schlaf zum Wachen "steiler" verlaufe. Auch Übergänge von tiefen zu flachen Schlafstadien könnten in diesem Sinne anfallsfördernd wirken. "Myoklonische Episoden, die ebenfalls als Ausdruck passagerer Zunahme des cerebralen Erregungsniveaus betrachtet werden können, wurden bei photosensiblen Patienten mit primär generalisierten Epilepsien durch Wecken aus Non-REM-Schlaf ausgelöst. Wecken aus dem REM-Schlaf blieb bei diesen Patienten ohne Effekt." (Meier-Ewert 1978).

Touchon (1982) untersuchte 33 Patienten mit primär generalisierten myoklonischen Epilepsien (Erkrankungsdauer 8 bis 37 Jahre, im Mittel 13,8 Jahre) mittels polygraphischer Schlafableitungen. Es wurden klinisch 2 Gruppen unterschieden, je nach dem wie zufriedenstellend (n=18) oder unzureichend (n=15) die antiepileptische Behandlung verlief, wobei die Medikation während des Untersuchungszeitraumes unverändert fortgeführt wurde. Über diese Patienten berichtete Billiard (1982) im Rahmen einer größeren Untersuchung (s.o.). 10 Patienten der erstgenannten Gruppe wurden nach einer Basisnacht im ersten Schlafzyklus in den Stadien 2, 3 oder 4 und REM und im 3. Schlafzyklus in den Stadien 2 und REM jeweils einmal, also insgesamt 5 mal, durch lautes Ansprechen geweckt und für 5 Minuten konsequent wachgehalten. Das morgendliche Erwachen erfolgte spontan. In beiden Gruppen war die Rate von Polyspike-Wave-Entladungen im Einschlafstadium und während spontaner Aufwachphasen in der Nacht und am Mor-

gen am größten. Dies zeigte sich ausgeprägter für die Gruppe der zufriedenstellend behandelten Patienten. Durch Wecken waren im REM-Schlaf häufiger als im Non-REM-Schlaf und seltener als im Wachzustand spezifische Pontentiale zu finden. Dabei war im 1. Schlafzyklus eine Häufung für Stadium REM und im 3. Schlafzyklus für Stadium 2 zu beobachten. Spontanes Aufwachen führte zu weniger spezifischen Entladungen als Gewecktwerden. Es war kein signifikanter Unterschied in der Entladungshäufigkeit auf Wecken in verschiedenen Schlafstadien zu verzeichnen. In der 1. Stunde nach dem spontanen Aufwachen am Morgen des durch 5 maliges Wecken gestörten Schlafs waren bei 10 Patienten der zufriedenstellend behandelten Gruppe im Vergleich zur vorhergehenden ununterbrochenen Basisnacht verstärkt epileptische Potentiale zu registrieren. Aus den Untersuchungsergebnissen wird gefolgert, daß spontane und noch deutlicher provozierte Aufwachphasen im Nachtschlaf, instabile Schlafstadien, wie Stadium REM im 1. Schlafzyklus und Stadium 2 im 3. Schlafzyklus, die durch häufige Übergänge zu Wachphasen gekennzeichnet sind, sowie ein verkürzter und gestörter Nachtschlaf bei Patienten mit primär generalisierten myoklonischen Epilepsien spezifische Entladungen begünstigen.

Auch Tomka (1983) weist in seiner Untersuchung an 24 Petit mal-Patienten darauf hin, daß spezifische Potentiale und klinische Phänomene neben der größten Intensität im Schlafstadium 2 vor allem auch in den Übergangsstadien zwischen Stadium 1 und REM, die einen besonders funktionslabilen Zustand darstellen, auftreten.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß Übergangsphasen im Schlafverlauf und Übergängen vom Wachen zum Schlaf und umgekehrt fördernde Einflüsse hinsichtlich Anfallsauslösung oder dem Auftreten spezifischer Potentiale zugesprochen werden.

1.4 Diphenylhydantoin (DPH)

1.4.1 Zur Geschichte des DPH in der Epilepsiebehandlung

Biltz (1908 a und b) synthetisierte erstmals DPH. Als Derivat des Glykolylharnstoffs steht es den Barbituraten (Derivate des Malonylharnstoffs) chemisch nahe. Erste therapeutische Anwendungen fanden Hydantoine als Schlafmittel (Bresler 1918/19). So zum Beispiel Phenyläthylhydantoin (PÄH), das unter dem Handelsnamen Nirvanol^{R} Verbreitung fand und von dessen hypnotischer Wirkung berichtet wurde (Wernecke 1916, Piotrowski 1916, Bresler 1918/19 und Roeder 1919).

Nirvanol

(Phenyläthylhydantoin)

Zuverlässiges

Hypnotikum und Sedativum.

Ungefährlich, da die toxische Dosis ein Vielfaches der therapeutisch wirksamen beträgt.

Nirvanol ist vollkommen **geschmackfrei** und kann unbemerkt gegeben werden. Es wirkt in allen Fällen von Schlaflosigkeit, auch bei der durch heftige körperliche Schmerzen verursachten. Besonders ausgezeichnetes Mittel bei mit Schlaflosigkeit verbundenen nervösen Erregungszuständen.

Schachteln zu 10, 25, 50, 100,
Schachteln mit 10 Tabl. zu 0,5,
Schachteln mit 15 Tabl. zu 0,3 g

Chemische Fabrik von Heyden, Radebeul-Dresden.

Abb. 1: aus: Psychiatrisch-neurologische Wochenschrift 20, 94, 1918/19

Tierexperimentell ließ sich durch PÄH bei erhaltenen Muskeleigenreflexen eine ähnliche hypnotische Wirkungsstärke er-

zielen, wie für Phenyläthylbarbital (Luminal^{R}) (Piotrowski 1916).
Bresler (1918/19) konnte anhand von Selbstversuchen über die nebenwirkungsfreie schlafanstoßende und -anhaltende Wirkung berichten.
Aufgrund der nahen chemischen Verwandtschaft zum von Hauptmann (1912) in die Epilepsiebehandlung eingeführten Phenyläthylbarbital (Luminal^{R}) setzte Pensky (1919) PÄH in der Behandlung von 9 Patienten mit genuinen Epilepsien ein und teilte erste Erfolge mit.
Von Klebelsberg (1921) konnte aufgrund eigener Untersuchungen die antiepileptische Wirkung bestätigen. Er wies auf erhebliche unerwünschte Wirkungen hin und referierte 2 unter Behandlung aufgetretene Todesfälle.
Eine weitere antiepileptische Nutzung blieb aus und PÄH geriet bald aufgrund der ihm zur Last gelegten Toxizität in Vergessenheit (Janz 1950).
Ausgehend von der Überlegung, daß die Phenylgruppe der Barbitursäurederivate für deren antiepileptische Wirkung verantwortlich sei, untersuchten Merritt und Putnam (1937 und 1938 a) tierexperimentell inwieweit die Reizschwelle für Elektroschocks durch eine Reihe von Phenylderivaten zu heben war. Sie fanden neben Acetophenon, Benzophenon und Propriophenon, DPH als sehr wirksam. Im Vergleich zu der recht bald einsetzenden hypnotischen Wirkung des Phenobarbital war DPH sogar wirksamer, da sich noch höhere Reizschwellen für Elektroschocks erzielen ließen, ohne daß die Versuchstiere einschliefen. Von der klinischen Anwendung von DPH bei Epilepsiekranken berichteten Merritt und Putnam (1938 b) kurz darauf. Damit war DPH das erste antiepileptische Medikament, das nach theoretischen Überlegungen und tierexperimentellen Ergebnissen klinische Anwendung fand (Brooker 1978).
142 Patienten mit häufigen epileptischen Anfällen, die auf die damals übliche Behandlung (Bromid- und Phenobarbitalmedikation, ketogene Diät, verminderte Flüssigkeitszufuhr)

nicht ansprachen, waren mindestens 2 Monate, durchschnittlich 4,3 Monate lang mit 200 bis 600 mg DPH behandelt worden (Merritt und Putnam 1938 b). Bei 58 % der Patienten mit alleinigen Grand mal-Anfällen oder in Kombination mit Petit mal traten keine Anfälle mehr auf, bei 27 % der Patienten war die Anfallsfrequenz stark und bei 5 % mäßig gesunken. Bei 10 % der Patienten blieb das Krankheitsbild durch die DPH-Medikation unbeeinflußt. Für Patienten mit alleinigem Petit mal oder in Kombination mit Grand mal war Anfallsfreiheit in 35 % zu erzielen. In 49 % war die Anfallshäufigkeit stark und in 4 % mäßig gesunken. Bei 12 % wurde keine Veränderung beobachtet. Toxische Reaktionen wie Tremor, Ataxie und Schwindel traten in ca. 15 % auf, allergische Nebenwirkungen waren nur vereinzelt zu beobachten.

In einem Leserbrief zu den in den USA publizierten Erfolgen von DPH in der Epilepsiebehandlung betonte Bradford (1940) die chemische Verwandtschaft von DPH zu PÄH, die weitgehende Übereinstimmung der unerwünschten Wirkungen beider Präparate und die früher schon referierten Arbeiten zur antiepileptischen Wirkung von PÄH.

Anhand einer größeren Untersuchung an 319 Epilepsiekranken betonen Yahr et al. (1952) die besonders bei fokalen Epilepsien mit großen Anfällen ausgeprägte Wirksamkeit von DPH.

Lange bevor DPH im deutschsprachigen Raum zur gezielten antiepileptischen Therapie eingesetzt wurde, lagen bereits Erfahrungen aus angelsächsischen Ländern vor, was von Janz (1950) auf die durch den Krieg gestörte wissenschaftliche Kommunikation zurückgeführt wurde.

Geller (1950) stellte eine Übersicht über die vor allem angelsächsische Literatur zu experimentellen und klinischen DPH-Untersuchungen zusammen.

Eine Reihe von deutschsprachigen Autoren berichteten von ersten zum Teil mehrjährigen Erfahrungen, bestätigten die antiepileptische Wirkung (Janz 1950, Rommelspacher 1950, Weinland 1950) und betonten den gegenüber Phenobarbital beste-

henden Vorteil der geringen Sedierung (Weinland 1950). Von einem Arzt, der durch eine Kriegsverletzung an einer posttraumatischen Epilepsie erkrankte, wurde die durch Selbstmedikation gewonnene Erfahrung, daß DPH im Vergleich zu Phenobarbital nicht sedierend wirkte, eindrücklich geschildert (Bittner 1953). Es wurde darauf hingewiesen, daß sich unter DPH bessere Behandlungserfolge bei Patienten mit Grand mal, als bei Patienten mit Petit mal erzielen lassen und die Resultate bei den Patienten mit Absencen am schlechtesten waren (Janz 1950 und Weinland 1950).
Seither ist DPH ein Standardtherapeutikum der antiepileptischen Behandlung.

1.4.2 Klinische Pharmakologie von DPH

Chemischer Name: 5,5-Diphenyl-imidazolidin-2,4 dion.
Molekulargewicht: 252,26.
pKa: 8,13.

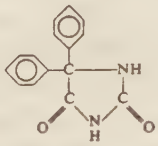


Abb. 2: Strukturformel von Diphenylhydantoin (DPH).
Aus: Woodbury, D.M., Penry, J.K. and Pippenger, C.E. (eds.): Antiepileptic Drugs. 2nd edition. Raven Press, New York, 1982.

Resorption und Bioverfügbarkeit:
DPH wird nach oraler Einnahme fast vollständig (90 %) resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach Gugler et al. (1976) nach 6 bis 7 Stunden, nach Angaben anderer Auto-

ren (Lund et al. 1974, Gibbered and Webley 1975, Glazko 1975) in 4 bis 12 Stunden erreicht. Die Bioverfügbarkeit der deutschen Phenytoinpräparate, die die Säure (Phenydan^{R}, Zentropil^{R}) oder das Natriumsalz (Epanutin^{R}) enthalten, ist ähnlich (Gugler et al. 1977, Schmidt und Janz 1976 b, zitiert nach Schmidt 1981).

Verteilung und Bindung:

DPH wird nach Resorption zu etwa 90 % an Plasmaproteine, vornehmlich Albumin (Lightfood and Christian 1966), gebunden (Sherwin and Sokolowski 1975). Es bestehen keine geschlechtsspezifischen Unterschiede. Mit zunehmendem Alter steigt der ungebundene Anteil, während der proteingebundene Anteil sinkt (von 90,1 % Proteinbindung bei 17 Jahren auf 87,3 % bei 53 Jahren) (Hooper et al. 1974). Niedrige Albuminwerte erhöhen den freien ungebundenen Anteil. Bei Patienten mit Nierenerkrankungen steigt der ungebundene Anteil um etwa 59 % (Hooper et al. 1974, Olsen et al. 1975). Patienten mit niedrigen Albuminwerten und einem vermutlich erhöhten ungebundenen freien Anteil haben häufiger unerwünschte Wirkungen von DPH als Patienten mit normalen Plasmawerten (The Boston Collaborative Drug Surveillance Program 1973). Das Verteilungsvolumen liegt zwischen 0,52 l/kg und 0,78 l/kg (Lund et al. 1974, Woodbury 1982). Die Konzentration von DPH im Liquor beträgt etwa 9-10 % der Plasmakonzentration und entspricht damit etwa dem nicht proteingebundenen Anteil im Plasma (Schmidt und Kupferberg 1975). Die klinische Bedeutung der Liquorkonzentration von Antiepileptika ist gering, da z.B. im Speichel ähnliche Konzentrationen des freien Anteils der Antiepileptika ohne Entnahmeprobleme nachgewiesen werden können.

Die Speichelkonzentration entspricht mit etwa 11 % der Plasmakonzentration dem proteinungebundenen Anteil im Plasma (Schmidt und Kupferberg 1975, McAuliffe et al. 1977). Nachteile bei der Kontrolle der Behandlung mit Hilfe der Speichelkonzentrationsbestimmung sind Schwankungen in der DPH-

Konzentration im Speichel in den ersten drei Stunden nach Einnahme und die Beschränkung, daß lediglich Speichelkonzentrationen von mehr als 2,5 µg/ml, was einer DPH-Plasmakonzentration von 25,5 µg/ml entspräche, exakt bestimmt werden können (Schmidt 1981).

Das Verhältnis von Gehirnkonzentration zur Plasmakonzentration liegt zwischen 0,55:1 und 1,52:1 (Vadja et al. 1974, Houghton et al. 1975, Sherwin et al. 1975 und 1976). Im Vergleich zum nichtgebundenen Anteil z.B. im Liquor ist die Gehirnkonzentration demnach bis zu 15 mal größer.

Biotransformation:

DPH wird in der Leber metabolisiert (Glazko 1973). Der Hauptmetabolit ist 5-Hydroxyphenyl-5-phenylhydantoin (p-HPPH) (Butler 1957), das zu 65-81 % der Dosis innerhalb von 5 Tagen im Urin vorwiegend als Glukuronid erscheint (Glazko et al. 1969). Es besteht ein enterohepatischer Kreislauf für DPH und p-HPPH, weswegen normalerweise nur etwa 5-10 % des Medikamentes im Stuhl erscheinen. Ungefähr 5 % einer DPH-Dosis erscheint unverändert im Urin (Dill et al. 1956, Glazko et al. 1969).

Pharmakokinetik:

Der Abbau von DPH wird von hydroxylierenden Enzymsystemen in der Leber bewerkstelligt, die in ihrer Kapazität polygenetisch determiniert sind und in unterschiedlichem Tempo metabolisieren. Dadurch ergibt sich, daß nach Überschreiten einer kritischen Plasmakonzentration die Pharmakokinetik von DPH einen nicht-linearen Verlauf nimmt (Glazko et al. 1969, Kutt 1971, Bochner et al. 1972). Nur geringfügige Änderungen der verfügbaren Dosis können im nicht-linearen Bereich der Dosis-Plasma-Relation zu erheblichen Änderungen der Plasmakonzentration führen. Es wird daher empfohlen, die Dosis bei Steady-State-Plasmawerten von mehr als 15 µg/ml um nicht mehr als 25 mg auf einmal zu erhöhen, bei Plasmawerten unter 5 µg/ml sind Dosiserhöhungen von 100 mg vertretbar (Schmidt 1981).

Plasmahalbwertszeit und Dosisintervall:
Die Plasmahalbwertszeit von DPH nimmt mit höheren Plasmawerten zu und beträgt bei chronischer oraler Einnahme je nach Dosis 11,4-96,6 Stunden, im Mittel 38,6 Stunden, bei den durchschnittlich gegebenen Dosen von 300-400 mg täglich beträgt die Halbwertszeit 31 bzw. 47 Stunden (Houghton and Richens 1974). Unter 36- bis 55-, im Mittel 42-tägiger Einnahme von 3 mal 100 mg/d nahm bei 2 von 7 Probanden die Plasmakonzentration und Halbwertszeit, möglicherweise als Folge verstärkter Metabolisation, ab. Bei den anderen 5 Probanden ließ sich dies nicht finden (Arnold und Gerber 1970). Infolge der langen Plasmahalbwertszeit steigt die Plasmakonzentration bei täglicher Einnahme erst langsam an und erreicht je nach Dosis erst nach 5-15 Tagen ein Plateau, wenn die Einnahme und die Ausfuhr im Gleichgewicht (Steady-State) sind (Buchthal und Lennox-Buchthal 1972 und Pippenger et al. 1978). Aufgrund der langen Halbwertszeit kann die Tagesdosis in einer Portion verabreicht werden. Nach Pippenger et al. (1978) sind bei 1 mg DPH/kg Körpergewicht/Tag nach 5-15 Tagen Steady-State-Plasmawerte von 2-3 µg/ml zu erwarten. Allerdings schwankt das Verhältnis von Dosis zu Plasmakonzentration interindividuell erheblich (Schmidt 1976 a, Brooker 1978 und Eadie und Tyrer 1980).
Therapeutischer Bereich:
Der therapeutische Bereich wird von mehreren Autoren mit 10-20 µg/ml im Plasma (Kutt und McDowell 1968, Reynolds et al. 1976, Eadie und Tyrer 1980 und Kutt 1982), von anderen Autoren mit 15-25 µg/ml (van Meter et al. 1970) angegeben.
Unerwünschte Wirkungen:
Zu den dosisabhängigen unerwünschten Wirkungen gehören Beschwerden wie innere Unruhe, Schwindelgefühle, Übelkeit, Müdigkeit und Gereiztheit und neurotoxische Symptome wie feinschlägiger Ruhetremor, unerschöpflicher Blickrichtungsnystagmus, Doppeltsehen und Ataxie. Bei Plasmawerten ab 20 µg/ml können diese Symptome auftreten (Eadie und Tyrer

1980), werden jedoch meist erst ab 30 µg/ml beobachtet (Kutt et al. 1964, Buchthal und Lennox-Buchthal 1972 und Livingstone et al. 1975). Mit zunehmender Plasmakonzentration verstärkt sich die Symptomatik (Apathie, Erbrechen, Stupor, organisches Psychosyndrom) bis hin zum Koma, was erst bei Werten um 70-80 µg/ml auftritt (Schmidt 1981). An dosisunabhängigen unerwünschten Wirkungen sind Exantheme, Gingivahyperplasie, Magen-Darmbeschwerden, exfoliative Dermatitis, Lyell-Syndrom, Steven-Johnson-Syndrom, hämatologische Erkrankungen, Osteomalazie, Hirsutismus, Leberschaden u.a. bekannt (Schmidt 1981, Dam 1982 und Pisciotta 1982):
Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten:
Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten infolge Enzyminduktion oder Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung (z.B. für Acetylsalicylsäure oder Phenylbutazon) sind beschrieben worden. Einzelheiten sind bei Kutt (1975), Vree et al. (1975) und Richens (1977) angegeben.

1.4.3 Untersuchungen zur Wirkung von DPH auf den Schlaf

Es gibt wenige Untersuchungen zur Wirkung von DPH auf den Schlaf. Die Ergebnisse sind zum Teil widersprüchlich und wurden unter verschiedenen Bedingungen an unterschiedlichen Untersuchungskollektiven gefunden. Neben den in dieser Arbeit vor allem interessierenden Berichten zu Untersuchungen an Epilepsiekranken (Jovanovic 1968 a, Hartmann 1970, Maxion et al. 1975, Bittner-Manicka 1976, Brede 1982 und Wolf et al. 1984) liegen Beobachtungen an gesunden Probanden (Zung 1968, Hartmann 1970 und Maxion et al. 1975), einem Kind mit paroxysmaler Choreoathetose (Fukuyama et al. 1979) und tierexperimentelle Befunde (Cohen et al. 1968) vor. Über Ergebnisse nach Langzeiteinnahme berichteten Jovanovic (1968 a) (9-monatige-), Hartmann (1970) (2-jährige-), Maxion et al. (1975) (mindestens 3-monatige-) und Fukuyama et al. (1979) (1-jährige DPH-Medikation).

Jovanovic (1968 a) fand bei 28 Patienten mit Schlaf-Grand mal, die 3 Monate lang täglich 100-400 mg DPH erhielten, eine Verlängerung der Einschlafdauer, eine Abnahme der tiefen Schlafstadien (nach Loomis 1937) zugunsten flacher Schlafstadien, häufigeres Erwachen und eine Zunahme von Körperbewegungen während des Nachtschlafes im Vergleich zu den Ableitungen der Basisnächte, die allerdings unter unkontrollierten Bedingungen mehrere Tage nach Absetzen einer vorhergehenden antiepileptischen Medikation abgeleitet worden waren. Nach 9 Monaten seien die beschriebenen Schlafveränderungen so stark ausgeprägt, daß im Vergleich zum Schlaf unbehandelter gesunder Versuchspersonen von einem "Schlafdefizit" gesprochen werden könne.

Zung (1968) berichtete von einer Untersuchung an 10 gesunden Versuchspersonen im Alter von 20-46 Jahren, deren Nachtschlaf an 4 Nächten vor und 4 Nächten unter täglicher Einnahme von 100 mg DPH polygraphisch abgeleitet wurde. Im Vergleich zu den Basisnächten war unter DPH-Medikation der Anteil der Stadien A und D (nach Loomis) und des REM-Schlafes am Gesamtschlaf gesunken, während der Anteil der Stadien B und E gestiegen und Stadien C Anteil unverändert geblieben war. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in der Anzahl der Schlafstadienwechsel im Vergleich vor und unter DPH-Medikation.

Cohen et al. (1968) beschrieben bei 3 Katzen, die täglich 9 mg/kg DPH intramuskulär verabreicht bekamen, nach 11-24 tägiger Medikamentenabgabe im Vergleich zu den Basisnächten vor DPH-Gabe eine signifikante Abnahme des REM-Schlafanteiles am Gesamtschlaf, wobei die REM-Perioden kürzer und seltener wurden. Der Non-REM-Schlaf blieb unverändert. Nach Absetzen von DPH wurde kein REM-Rebound beobachtet, wie er von anderen Substanzen z.B. Phenobarbital bekannt ist, die den REM-Schlafanteil verringern (Oswald et al. 1963). Es kam lediglich zu einem Wiederanstieg des REM-Schlafanteiles am Gesamtschlaf auf die Ausgangswerte vor DPH-Gabe. Dies ent-

spräche dem Verhalten des REM-Schlafes, wie es tierexperimentell nach einer Reihe von täglichen Elektroschocks beobachtet wurde (Cohen und Dement 1966). Auch hier war nach einer REM-Abnahme ein Wiederanstieg auf Ausgangswerte ohne REM-Rebound zu beobachten gewesen. Weiterhin berichteten die Autoren von 2 Epilepsiepatienten, deren REM-Schlafanteil am Gesamtschlaf unter DPH-Medikation abnahm (ohne Angabe worauf bezogen).

Ausgehend von den Ergebnissen von Cohen et al. (1968), daß DPH bei Katzen den REM-Schlafanteil verringerte, untersuchten Kales et al. (1969), ob DPH den REM-Rebound nach schrittweisem Barbituratentzug bei einem Barbituratabhängigen unterdrücken könne. Der Patient hatte täglich ca. 1,2 g Tuinal^{R}, eine Kombination aus Secobarbital und Amobarbital, eingenommen und wies im Schlaf-EEG eine deutliche Abnahme des prozentualen REM-Schlafes und vollständiges Fehlen von Stadium 4 auf. Nach Barbituratentzug kam es zu einem deutlichen REM-Rebound, der durch 100 mg DPH/d nicht beeinflußt werden konnte.

Hartmann (1970) beobachtete nach einmaligen Gaben von 200, 300 oder 400 mg DPH vor dem Zubettgehen bei 6 gesunden Versuchspersonen außer einem leichten Anstieg des REM-Schlafes und einer Abnahme des Stadium 4 einen "relativ normalen" Schlaf. Die erzielten Effekte waren nur schwach dosisabhängig. Bei 3 Probanden, die über 5 Tage täglich 3 mal 100 mg einnahmen, war in den Schlafableitungen der 5. Nacht ein Trend zur Zunahme des prozentualen REM-Schlafes bei verlängerter REM-Latenz zu verzeichnen, der auch in den folgenden 3 Nächten nach Absetzen von DPH bestehen blieb. In Übereinstimmung mit der Initialwirkung war Stadium 4 auch in der 5. Nacht vermindert und zeigte in der 1. Nacht nach Absetzen von DPH eine Zunahme. Der Autor berichtet weiterhin von 4 Epilepsiekranken, die seit mindestens 2 Jahren täglich DPH eingenommen hatten und anfallsfrei waren. Unter Fortführung der Medikation wurden nach einer Adaptationsnacht an 3 auf-

einanderfolgenden Nächten Ganznachtschlafableitungen durchgeführt. Das Schlafverhalten war unterschiedlich: der REM-Schlaf von 3 Patienten war "im Rahmen des Normalen", der 4. Patient schlief schlecht und hatte kaum identifizierbaren REM-Schlaf. Die Dauer von Stadium 4 war normal bei 2 Patienten und mit weniger als 10 Minuten in der jeweiligen Nacht bei den anderen 2 Patienten sehr niedrig.

Maxion et al. (1975) führten eine Untersuchung über die Wirkungen von Primidon und DPH auf den Schlaf von gesunden Probanden und Epilepsiekranken durch. Nach 2 Adaptationsnächten und einer Basisnacht erhielten 10 gesunde Versuchspersonen im Alter von 20 bis 55 Jahren einmalig ca. 30 Minuten vor Ableitungsbeginn 200 mg DPH. Im Vergleich zu den Basisnächten war keine Veränderung des REM-Schlafes und eine nur geringe, statistisch nicht signifikante Abnahme des Tiefschlafanteiles am Gesamtschlaf zu verzeichnen. Die Auswertung von Nachtschlafableitungen an 50 Epilepsiekranken, die seit mindestens 3 Monaten 600 mg DPH/d erhalten hatten, erbrachte keine Veränderung des Nachtschlafes. Allerdings kann sich diese Aussage nicht auf den intraindividuellen Vergleich stützen, da von den Epilepsiekranken keine unbehandelten Basisnächte abgeleitet worden waren. Das Schlafverhalten Epilepsiekranker ist wohl mit dem von gesunden Versuchspersonen verglichen worden, wodurch die Ergebnisse relativiert werden müssen.

Bittner-Manicka (1976) beschrieb bei einer Gruppe von 20 Patienten mit Schlaf-Grand mal im Alter von 10-57 Jahren eine bedeutend längere Dauer der Tiefschlafstadien 3 und 4 nach Rechtschaffen und Kales (1968) im Vergleich zu 10 gesunden Probanden im Alter von 10-46 Jahren. Es blieb unklar, ob dieser Befund auf die Epilepsieerkrankung zurückzuführen ist oder Folge der "bei den meisten" bestehenden DPH-Medikation (unklar, ob allein oder in Kombination) war. 3-7 Tage nach stufenweiser Reduktion der Medikation, meist DPH, war die Zunahme der Tiefschlafstadien sogar noch stärker ausgeprägt.

Es wurde keine Aussage darüber gemacht, wie lange die Medikation bestand. 3-7 Tage nach Absetzen der Medikamente dürften, z.B. für DPH, noch nachweisbare Plasmakonzentrationen vorgelegen haben (Houghton und Richens 1974), so daß man die Frage, ob der hohe Tiefschlafanteil der meist mit DPH behandelten Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden durch die Epilepsie bedingt oder auf die bestehende DPH-Medikation zurückzuführen sei, nicht schlüssig beantworten konnte.
Fukuyama et al. (1979) beschrieb den Schlafverlauf eines 8-jährigen Jungen mit paroxysmaler Choreoathetose vor und nach einer 1-jährigen Behandlung mit 100 mg DPH/d. Unter dieser Medikation trat völlige Symptomfreiheit auf. Der DPH-Serumspiegel lag mit 2 µg/ml sehr niedrig. Im intraindividuellen Vergleich zum Schlaf vor DPH-Medikation sank der Stadium 2 Anteil am Gesamtschlaf von 64 % auf 58 %, die Gesamtschlafdauer nahm ab, der Stadium 4 Anteil nahm von 6,9 % auf 10,8 % und der REM-Schlafanteil von 19 % auf 22 % zu. Weiterhin verringerte sich die Anzahl der Stadienwechsel, und die Wachphasen während des Nachtschlafes wurden seltener.
Brede (1982) untersuchte den Schlaf von 36 behandlungsbedürftigen Epilepsiekranken (18 Patienten mit generalisierten, 15 mit fokalen und 3 mit unklassifizierbaren Epilepsien), von denen 11 Patienten Aufwach-Grand mal und 9 Schlaf-Grand mal hatten, mittels polygraphischer Ganznachtschlafableitungen. Das Schlafverhalten vor einer antiepileptischen Behandlung und nach 6-10 Wochen bei Einstellung auf Steady-State-Plasmakonzentrationen im therapeutischen Bereich von DPH und Phenobarbital (PB) wurde intraindividuell verglichen. An 31 Patienten (16 Patienten mit generalisierten, 12 mit fokalen und 3 mit unklassifizierbaren Epilepsien) konnte der Schlafverlauf nach 6-10 wöchiger DPH-Medikation mit den unbehandelten Basisnächten verglichen werden. Folgende DPH-Wirkungen auf den Schlaf betrafen die Gesamtgruppe der Patienten:

- Verkürzung der Einschlafdauer.
- Abnahme von Stadienanteil 1 und 2 an der konstanten Schlafzeit (% Stadium 1 und 2).
- Zunahme der prozentualen Anteile für Tiefschlafstadien 3 und 4 (% Stadium 3 und 4).
- Keine Veränderung für Stadium REM, Gesamtschlafdauer und % Stadium Wach.

Bei Betrachtung der Veränderungen der Schlafparameter über den Verlauf der Nacht fiel auf, daß die Zunahme der tiefen Schlafstadien erst ab dem 3. Schlafzyklus, also für den 3., 4. und wenn vorhanden 5. Zyklus, festzustellen war, und Stadium 3 im 3. Zyklus früher auftrat. Andererseits war die Abnahme von Stadium 1 und 2 nur im 3. Zyklus zu verzeichnen. Das Maximum der DPH-Effekte lag also im 3. Zyklus. Der Verlauf der Non-REM-Schlafstadien mit einem Maximum des Tiefschlafanteils im 1. Zyklus und einem Minimum im letzten Zyklus bei Gesunden (Philipson et al. 1980), wie auch bei den untersuchten Epilepsiekranken vor Behandlung, wurde unter DPH somit nivelliert.

Im Vergleich der DPH-Wirkungen auf den Schlaf zwischen Patienten mit generalisierten und fokalen Epilepsien ergab sich, daß bei den ersteren schon im 2. Zyklus das Stadium 3 früher auftrat und das Stadium 4 in Minuten vermehrt war. In der Gruppe der Patienten mit generalisierten Epilepsien (n=16) und der eine Untergruppe darstellenden Patienten mit Aufwach-Epilepsien (n=14) trat unter DPH-Behandlung der REM-Schlaf innerhalb des 1. Zyklus und im 3. Zyklus (bezogen auf den Einschlafzeitpunkt) früher als vor Behandlung auf. Diese Latenzverkürzung ergab sich möglicherweise aus der tendenziellen Verkürzung der Schlafzyklen bei Erhöhung der Zyklenanzahl in der konstanten Schlafzeit (als konstante Schlafzeit wurde die individuell kürzeste Untersuchungsnacht definiert), die bei den Patienten mit Aufwachepilepsien statistisch signifikant und in der Gruppe von Patienten mit generalisierten Epilepsien tendenziell vorhanden war. Im Ver-

gleich der Patienten mit Aufwach-Grand mal (n=10) zu Patienten mit Schlaf-Grand mal (n=7) zeigte sich, daß erstere im 1. Zyklus signifikant weniger Stadium 2 aufwiesen und Stadium REM früher auftrat als bei den Patienten mit Schlaf-Grand mal. Patienten mit generalisierten Epilepsien (n=16) zeigten eine statistisch signifikante Abnahme von % Stadium 1 und eine tendenzielle Abnahme von % Stadium 2, während es sich bei den Patienten mit fokalen Epilepsien umgekehrt verhielt. Für die Patienten mit fokalen Epilepsien waren, wie in der Gesamtgruppe, die Veränderungen des 3. Schlafzyklus statistisch signifikant. Bei den Patienten mit generalisierten Epilepsien war dies nur tendenziell der Fall. Die photosensiblen Patienten mit generalisierten Epilepsien (n=5) zeigten im Gegensatz zur Restgruppe der Patienten mit generalisierten Epilepsien eine Zunahme von % Stadium 2 unter DPH. Patienten mit Aufwach-Grand mal (n=10) wiesen im Vergleich zu Patienten mit Schlaf-Grand mal (n=7) eine Abnahme der Gesamtschlafzeit von 473 auf 444 Minuten und eine Zunahme der Zyklenanzahl in der konstanten Schlafzeit von 3,8 auf 4,2 auf, wobei diese Veränderungen für Patienten mit Aufwachepilepsien, nicht jedoch für alle Patienten mit generalisierten Epilepsien, statistisch signifikant waren. Patienten mit fokalen Epilepsien und Patienten mit Schlaf-Grand mal ließen diese Veränderungen nicht einmal deskriptiv erkennen. Die Gesamtschlafzeit blieb dabei immer noch im Rahmen dessen, was von Philipson et al. (1980) und Williams et al. (1964) für gesunde Probanden derselben Altersgruppe angegeben wurde.

Von Wolf et al. (1984) wurden die Ergebnisse von Brede (1982) dahingehend geprüft, ob sie vom Serumspiegel abhängig sind, worauf sich keine Hinweise ergaben. Von den Autoren wird als Erklärung für die unerwartet geringfügigen Unterschiede zwischen hohen und tiefen Serumspiegeln diskutiert, daß einerseits in die Ergebnisse nach 6-10 wöchiger DPH-Behandlung möglicherweise schon teilweise Wirkungsverluste

miteingegangen seien (siehe Abschnitt 1.6) und andererseits hohe Serumspiegel mit therapeutisch notwendigen höheren Dosierungen und niedrige Serumspiegel mit einer geringen subjektiven Toleranz mit niedrigen verabreichten Dosen von DPH zusammenhängen. Es wird erwartet, daß Längsschnittuntersuchungen zur Klärung dieser Frage, ob es serumspiegelabhängige Wirkungen gibt, beitragen können bzw. ob unter längerfristiger Medikation die anfänglichen Wirkungen sich zurückbilden und dies eventuell von der Plasmakonzentration abhängig ist. Auf diese Frage wird im Abschnitt 1.6 näher eingegangen.

Von Sengoku und Wolf (1981) wurde über einen speziellen Aspekt, nämlich die Wirkung von DPH auf die Häufigkeit von Schlafspindeln und Spike-Wave-Komplexen im Schlaf von 8 Patienten mit generalisierten Epilepsien berichtet. Im Vergleich zur Basisnacht vor Behandlung nahm die Anzahl der Schlafspindeln unter DPH-Medikation (6-10 Wochen nach Behandlungsbeginn) ab. Die meisten Patienten zeigten eine, in der Gesamtgruppe jedoch nicht statistisch signifikante, Abnahme der spike-waves. Es war unter DPH keine konstante Beziehung zwischen dem Auftreten von Schlafspindeln und Spike-Wave-Komplexen zu erkennen.

Die dargestellten Untersuchungen sind nur schwer vergleichbar. Teils wurden die Ergebnisse durch kurzzeitige DPH-Medikation, teils durch längerfristige DPH-Gabe erzielt. Andererseits sind die Untersuchungskollektive sehr verschieden (gesunde Probanden, Epilepsiekranke, ein Patient mit paroxysmaler Choreoathetose, Tiere) und die Ergebnisse wurden mal im intraindividuellen Vergleich vor und nach Behandlung, mal im Vergleich zu unbehandelten Normalkollektiven gewonnen.

Der Non-REM-Schlaf blieb unverändert bei Epilepsiekranken (Maxion et al. 1975), bei Katzen (Cohen et al. 1968) und insgesamt nur uneindeutig verändert bei gesunden Versuchspersonen (Zung 1968). Für Epilepsiekranke wird eine Tief-

schlafzunahme im intraindividuellen Vergleich vor und nach Behandlung (Brede 1982) oder eine eventuell auf DPH zurückzuführende Tiefschlafzunahme (Bittner-Manicka 1976), andererseits eine Tiefschlafabnahme (Jovanovic 1968 a) beschrieben. Von Tiefschlafabnahme, wenn auch nur schwach ausgeprägt, wurde von gesunden Probanden (Hartmann 1970 und Maxion et al. 1975) und Tiefschlafzunahme bei einem Patienten mit paroxysmaler Choreoathetose berichtet (Fukuyama et al. 1979). Flache Schlafstadienanteile nahmen gemeinsam mit Einschlafdauer und Wachphasen bei Epilepsiekranken zu (Jovanovic 1968 a), während auch von einer Abnahme der flachen Schlafstadien mit Verkürzung der Einschlafdauer bei unveränderten Wachzeiten während des Nachtschlafes berichtet wurde (Brede 1982). Der REM-Schlaf blieb unverändert bei Epilepsiekranken (Maxion et al. 1975, Bittner-Manicka 1976 und Brede 1982), nahm bei gesunden Versuchspersonen tendenziell zu (Hartmann 1970), blieb unbeeinflußt (Maxion et al. 1975) oder nahm ab (Zung 1968). Bei Katzen verringerte sich der REM-Schlaf (Cohen et al. 1968).

1.5 Regulation des Schlaf-Wach-Rhythmus als Therapieansatz bei Epilepsiekranken

1.5.1 Diätetische Aspekte

Es ist eine klinische Erfahrung, daß Schlafentzug eines der wirksamsten Mittel zur Auslösung generalisierter Anfälle ist. Vollständiger Schlafentzug und zeitliche Verkürzung der üblichen Schlafdauer können sowohl bei Gesunden, als auch bei Epilepsiekranken die Auslösung großer Anfälle begünstigen (Schulte 1944, Weinberg 1945, Janz 1953 b und c, Bennett 1963 und Gundarson et al. 1973). Vor allem für Patienten mit Aufwachepilepsien (Janz 1953 b und 1962) allein oder in Kombination mit Impulsiv-Petit mal (Janz und Christian 1957) wird Schlafentzug als anfallsauslösend beschrieben. Dies hat

therpapeutische Konsequenzen. So wird man Epilepsiekranke, besonders Patienten mit Aufwachepilepsien, Pyknolepsien und Impulsiv-Petit mal anhalten, auf regelmäßigen und ausreichenden Schlaf zu achten. Janz (1969) empfiehlt die Zeiten des Einschlafens und Aufwachens von Tag zu Tag nicht um mehr als eine Stunde zu verschieben. Im Gegensatz zu Patienten mit Schlafepilepsien, die von selbst zu einer "soliden" Lebensführung neigten, falle es Patienten mit Aufwachepilepsien in aller Regel schwer, sich an solche prophylaktischen Maßnahmen zu halten.
Das gehäufte Auftreten von spezifisch epileptischen Potentialen im EEG nach Schlafentzug wird in der EEG-Diagnostik der Epilepsie genützt (Oller-Daurella 1967, Pratt et al. 1968, Bechinger et al. 1973 und Wittenbecher und Kubicki 1976).

1.5.2 Medikamentöse Aspekte

Von verschiedenen Autoren wurde die unterschiedliche klinische Wirksamkeit von DPH und PB auf große Anfälle je nach Bindung an den Schlaf-Wach-Rhythmus beschrieben. Danach war DPH besser zur Behandlung der Schlafepilepsien geeignet, während die Therapie der Aufwachepilepsien mit PB bessere Ergebnisse zeigte (Delmas-Marsalet 1944/45, David 1955, Janz 1957, 1962 und 1969, Poeck 1961, Gänshirt 1967 und Penin 1967).
Diese klinischen Beobachtungen wurden erweitert durch Untersuchungsergebnisse von Janz (1953 a und b), Christian (1961) und Jovanovic (1967 a, b und c), daß Patienten mit Aufwach- und Patienten mit Schlafepilepsien in diametral gegensätzlicher Weise schlafen (siehe Abschnitt 1.2). Jovanovic kam aufgrund seiner Untersuchungen aus dem Jahre 1967 zu der Ansicht, daß bei Patienten mit Schlafepilepsien ein "Schlafüberschuß" und umgekehrt bei Patienten mit Aufwachepilepsien ein "Schlafdefizit" bestehe. Er versuchte daher zu überprü-

fen, ob durch Barbiturate ("sedierend") und Hydantoine ("anregend") sich der Schlafverlauf von Patienten mit Aufwach- oder Schlafepilepsien dem Schlaf Gesunder angleichen ließe und ob die differentielle klinische Wirksamkeit eventuell durch eine "Schlafregulierung" vermittelt werde.
Jovanovic (1968 a) berichtete über 24 Epilepsiepatienten, die vor Behandlung zu mindestens 95 % große Anfälle nach dem Aufwachen oder "im Wachzustand" hatten (wobei unklar bleibt, ob dies reine Aufwachepilepsien waren) und täglich eine individuelle Dosis von 75-400 mg Maliasin^{R} (Barbexaclon), eine Kombination von Phenobarbital mit dem Weckamin Dimethylcyclohexanethylamin erhielten. Demgegenüber wurden 28 Epilepsiepatienten, deren große Anfälle vor der Behandlung in mindestens 95 % aus dem Schlaf heraus auftraten, mit 100-400 mg Zentropil^{R} (Diphenylhydantoin) mediziert. Nach 3 und 9 Monaten wurde bei den beiden Patientengruppen der Nachtschlaf polygraphisch abgeleitet und auf mögliche Veränderungen untersucht. Es fand sich, daß der Schlaf der Patienten mit Aufwachepilepsie sich schon nach 3 Monaten unter Maliasin^{R}-Medikation in allen Fällen "normalisiert" hatte und sich nicht mehr vom Schlaf gesunder Versuchspersonen unterschied. Eine anfangs polycyclische Schlafverlaufskurve mit etwa 10 Schlafperioden, verzögertem Einschlafen, oberflächlichem Schlaf und einem relativ kurzem Tiefschlaf, der vor Behandlung erst nach über 4 Stunden erreicht wurde, zeigte nach der Medikamentengabe eine Annäherung an die normale Schlafkurve mit Tiefschlaf in den ersten Schlafzyklen der Nacht. Die einzelnen Schlafperioden wurden länger und es traten weniger abrupte Stadienwechsel auf. Die Anzahl der Körperbewegungen im Schlaf ließ rasch nach. Spezifisch epileptische Potentiale wurden im Schlaf- und Wach-EEG nach 3 und nach 9 Monaten Medikation in einem entscheidend geringeren Prozentsatz gefunden. Anfälle wurden nach der Behandlung an allen 24 Patienten mit Aufwachepilepsien nicht mehr beobachtet. Alle oben beschriebenen Veränderungen bestanden auch nach 9

Monaten Behandlung noch. Auch der Schlaf der 28 Patienten mit Schlafepilepsien zeigte sich unter Phenytoinmedikation verändert. Die Einschlafdauer verlängerte sich, der Schlaf wurde unruhiger, die Schlaftiefe nahm ab und zusammen mit häufigerem Aufwachen und mehr Körperbewegungen glich das Schlafverhalten eher dem gesunder Versuchspersonen, so daß der von Jovanovic vor Behandlung beobachtete "Schlafüberschuß" abnahm. Nach 9 Monaten reichte diese Veränderung sogar bis an die Grenze eines "Schlafdefizits". Epilepsiespezifische Potentiale traten unter Phenytoin im Schlaf- und Wach-EEG seltener auf, große Anfälle wurden nicht mehr beobachtet und die Häufigkeit psychomotorischer Anfälle nahm ab. Zusätzliche Gaben von Primidon und Barbexaclon in individueller Dosierung besserten das Ergebnis noch. In Ergänzung dieser Untersuchung sei auch eine Vorarbeit von Jovanovic (1967 a) genannt, in der ohne weitere Angaben mitgeteilt wird, daß unter PB-Medikation bei Patienten mit Schlafepilepsien der Schlafverlauf noch stärker im Sinne eines "Schlafüberschusses" verändert sei und gehäuft Anfälle aufträten. Umgekehrt sei das "Schlafdefizit" der Patienten mit Aufwachepilepsien unter DPH-Behandlung intensiviert worden und die Anfallshäufigkeit nach anfänglicher Reduktion wieder gestiegen.

Im Abschnitt 1.2 wurden die Ergebnisse von Jovanovic bereits kritisch referiert. Hervorzuheben bleibt, daß durch die Gabe eines Kombinationspräparates aus Phenobarbital und Weckamin keine eindeutige Aussage über reine Phenobarbitalwirkungen getroffen werden kann.

Brede (1982) untersuchte an 36 behandlungsbedürftigen und zu Untersuchungsbeginn unbehandelten Patienten mit generalisierten (n=18), fokalen (n=15) und unklassifizierbaren (n=3) Epilepsien, die differentielle Wirkung von PB und DPH auf den Schlaf unter therapeutischen Bedingungen mit Steady-State-Plasmaserumspiegeln (die DPH-Wirkungen wurden im Abschnitt 1.4.3 näher dargestellt). Die Ergebnisse wurden

durch intraindividuellen Vergleich mit den unbehandelten Basisnächten ermittelt. Das Schlafverhalten wurde durch PB und DPH in unterschiedler Weise beeinflußt. Folgende PB-Wirkungen betrafen die Gesamtpatientengruppe:

- Verkürzung der Einschlafdauer
- Abnahme der Schlafzyklenzahl in der konstanten Schlafzeit bei unveränderter Gesamtschlafdauer
- Zunahme von % Stadium 2
- Abnahme von % Stadium REM
- Keine Veränderung für % Stadium 1, 3 und 4
- Abnahme von prozentualen Wachzeiten und Körperbewegungen am Gesamtschlaf

Betrachtete man die strukturellen Schlafparameter, ließ sich zusammenfassend feststellen:

- Verlängerung der frühen Schlafzyklen mit Zunahme der REM-Latenz
- Zunahme der Tiefschlafstadien im 1. Zyklus mit Verkürzung der Stadium 3-Latenz
- Abnahme der Tiefschlafstadien in den späten Zyklen
- geringe Abnahme von Stadium REM im 1. bis 3. Zyklus, deutlichere, statistisch signifikante Abnahme im 4. Zyklus
- Zunahme von Stadium 2 und Abnahme von Wachzeiten und Movement time in allen Schlafzyklen.

PB bewirkte demnach eine Intensivierung des normalen Verlaufes der Tiefschlafstadien während des Nachtschlafes, der durch ein Maximum im 1. Zyklus und ein Minimum im letzten Zyklus charakterisiert ist. Demgegenüber fand sich eine Nivellierung dieser Struktur unter DPH-Medikation (siehe Abschnitt 1.4.3). PB veränderte am ausgeprägtesten den 1. und 2. Zyklus und DPH am meisten den 3. Zyklus.

Der Vergleich der Gruppe der Patienten mit generalisierten Epilepsien (Untergruppen: Patienten mit Aufwachepilepsien, Patienten mit Aufwach-Grand mal) mit der Gruppe der Patienten mit fokalen Epilepsien (Untergruppen: Patienten mit

Schlafepilepsien, Patienten mit Schlaf-Grand mal) erbrachte einige Unterschiede in der Wirkung von PB und DPH:

- Unter PB nahm die Anzahl der Unterbrechungen des REM-Schlafes durch andere Schlafstadien oder Wachzeiten in der Gruppe der Patienten mit generalisierten Epilepsien und den Untergruppen der Patienten mit Aufwachepilepsien bzw. der Patienten mit Aufwach-Grand mal ab.

Dieser Befund eines seltener unterbrochenen REM-Schlafes verdient insofern Interesse, als gerade bei Patienten mit generalisierten Epilepsien im REM-Schlaf epileptische Entladungen gehemmt werden und eine Abnahme von Stadienwechseln (insbesondere Übergänge vom Schlaf- zum Wachzustand) mit einer Verminderung von epileptischen Entladungen einhergeht (siehe Abschnitt 1.3).

- Die unter DPH in der Gesamtgruppe der Patienten zu beobachtende Verkürzung der Einschlafdauer war im Vergleich zwischen Gruppen mit fokalen und generalisierten Epilepsien statistisch signifikant nur in der Gruppe der Patienten mit fokalen Epilepsien.
- Im Vergleich zwischen Patienten mit generalisierten und Patienten mit fokalen Epilepsien war unter DPH in der letzten Gruppe der 3. Zyklus mit Abnahme von Stadium 1 und 2 und Zunahme von Stadium 3 und 4 verändert.
- Die Gruppen der Patienten mit Aufwachepilepsien bzw. mit Aufwand-Grand mal wiesen unter DPH eine statistisch signifikante Abnahme der Gesamtschlafdauer und Zunahme der Zyklenzahl in der konstanten Schlafzeit auf (Patienten mit generalisierten Epilepsien zeigten dies nur tendenziell), was bei den Patienten mit fokalen Epilepsien auch nicht andeutungsweise festzustellen war.
- Weiterhin war im Vergleich zwischen Patienten mit Aufwach-Grand mal und Patienten mit Schlaf-Grand mal unter DPH zu beobachten, daß Patienten mit Aufwach-Grand mal im 1. Zyklus signifikant weniger Stadium 2 hatten und Stadium REM früher auftrat.

Die Patienten mit Aufwach-Grand mal, die eine Untergruppe der Patienten mit generalisierten Epilepsien bildeten, reagierten sowohl auf PB als auch auf DPH in ihrem 1. Zyklus anders als die Patienten mit Schlaf-Grand mal. In ähnlicher Weise unterschieden sich die Patienten mit generalisierten und fokalen Epilepsien auch bei beiden Medikamenten. Im Rahmen des Projektes, zu dem auch die vorliegende Untersuchung gehört, berichteten Röder und Wolf (1981), daß bei Patienten mit generalisierten Epilepsien nach einer mehrwöchigen Therapie mit Ethosuximid (n=6) oder Valproinat (n=7) in therapeutischen Dosen Veränderungen des Schlafes (Zunahme von Stadium 1 und REM, Abnahme von Stadium 3 und 4 unter Ethosuximid bzw. Verlängerung des 1. Zyklus und Zunahme von Stadium 1 und REM unter Valproinat) nur im 1. Schlafzyklus auftraten oder im 1. (und 2.) Schlafzyklus besonders ausgeprägt waren. Patienten mit generalisierten Epilepsien zeigten demnach als Reaktion auf verschiedene Antiepileptika eine Labilität des 1. Schlafzyklus.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß einige Unterschiede in der differentiellen Wirkung von PB und DPH unter therapeutischen Bedingungen auf den Schlaf von Epilepsiekranken festzustellen waren. Insgesamt wurden die Ergebnisse von Brede (1982) dahingehend gewertet, daß die Frage, ob und inwieweit sich dadurch eine differentielle antiepileptische Therapie von Patienten mit unterschiedlichen Epilepsien, Anfällen und Anfallssysndromen begründen läßt oder die beobachteten unterschiedlichen Schlafveränderungen unter PB und DPH nur eine Nebenwirkung der beiden Antiepileptika darstellen, sich aus seiner Untersuchung nicht schlüssig klären ließ.

Möglicherweise können Längsschnittuntersuchungen weitere Beiträge zur Klärung leisten. Wenn z.B. unter längerdauernder Medikation ausgeprägtere differentielle Schlafveränderungen zu finden wären, die sich in Beziehung zu unterschiedlichem Therapieerfolg stellen ließen, würde dies die

klinische Beobachtung stützen und eine durch Veränderung des Schlafes bewirkte antiepileptische Wirkung von DPH nahelegen. Andererseits könnten auch Adaptationen stattfinden, wie im Abschnitt 1.6 dargestellt, die eine über die Schlafbeeinflussung indirekt vermittelte antiepileptische Wirkung der untersuchten Medikamente unwahrscheinlich machen würde.

1.6 Untersuchungen zur Adaptation des Schlafverlaufes unter längerfristiger Antiepileptikaeinnahme

Bei einer Untersuchung, die sich mit chronischer Einnahme eines Medikamentes befaßt, ergibt sich zwangsläufig die Frage, ob es Wirkungen gibt, die unter längerfristiger Einnahme nachlassen. Der Begriff der Adaptation des Schlafes soll dies im Sinne einer Homöostase erfassen. In der Schlafliteratur ist der Begriff der Adaptation bisher nur unscharf umrissen. Im folgenden wird darunter verstanden eine vom Medikament anfangs induzierte und unter längerdauernder, kontinuierlicher Medikation nachlassende Veränderung des Schlafverlaufes mit tendenzieller oder vollständiger Angleichung an ein vor Medikation bestehendes Schlafmuster. Von Wirkungsverlusten bezüglich des Schlafes durch verstärkten enzymatischen Abbau unter chronischer Einnahme wurde z.B. für Barbiturate berichtet (Remmer 1962, Conney 1967). Bei DPH ist eine derartige Enzyminduktion nicht geläufig. 2 von 7 Probanden zeigten zwar nach durchschnittlich 42-tägiger DPH-Medikation einen Abfall der Plasmakonzentration und Halbwertszeit, bei den anderen 5 zeigte sich dies aber nicht (Arnold und Gerber 1970).
Zur Bestimmung von möglicherweise nachlassenden Effekten unter chronischer Medikation muß der Schlaf nach Langzeitmedikation mit dem Schlaf nach Kurzzeitmedikation (nach Einstellung auf ein Steady-State) und vor Behandlung verglichen werden. Für DPH wurde von einigen Autoren der Schlaf Epilepsiekranker unter längerfristiger Medikation von DPH unter-

sucht (Jovanovic 1968 a, Maxion et al. 1975 und Fukuyama et al. 1979). Jovanovic (1968 a) fand die schlafverändernden Effekte von DPH nach 9-monatiger Medikation stärker ausgeprägt als nach 3-monatiger Behandlung. Maxion et al. (1975) und Fukuyama et al. (1979) äußerten sich nicht zur Frage der Langzeitmedikation, da keine Längsschnittuntersuchungen durchgeführt worden waren (siehe Abschnitt 1.4.3).
Um sich der Frage der Langzeitmedikation und möglicher Adaptationen des Schlafes zu nähern, werden im folgenden Schlafuntersuchungen referiert, die mit Benzodiazepinen und Barbituraten, also ebenfalls antiepileptisch wirksamen Medikamentengruppen durchgeführt wurden, da für DPH bis auf die Arbeit von Jovanovic (1968 a) mit ihren referierten methodischen Vorbehalten in der Literatur keine diesbezüglichen Untersuchungen vorliegen. Methodisch muß allerdings berücksichtigt werden, daß als Untersuchungskollektive Patienten mit Schlafstörungen und gesunde Probanden dienten. Außerdem wurden größtenteils die hypnotischen Eigenschaften der Medikamente untersucht.
Sunshine (1957) beobachtete, daß Epilepsiekranke, die über einen längeren Zeitraum Barbiturate eingenommen hatten und daher als Barbituratgewöhnte bezeichnet wurden, erst bei wesentlich höheren Serumspiegeln als Nichtgewöhnte komatös wurden. Als Erklärung für diesen Befund wurde eine zelluläre Toleranzentwicklung angenommen, außerdem eine Enzyminduktion in der Leber, die zu forciertem Abbau führe.
Von Belleville und Frazer (1957) wurde berichtet, daß sich klinisch bei 18 gesunden Versuchspersonen im Alter von 25 bis 57 Jahren unter täglicher Phenobarbital- oder Secobarbitalmedikation (je 400 mg/d) nach 10 Tagen ein als Toleranzentwicklung bezeichneter Wirkungsverlust bezüglich der sedativen und hypnotischen Wirkung fand.
Oswald und Priest (1965) untersuchten den Einfluß von Nitrazepam (30 mg) und Amylobarbital (400 mg für die ersten 9 Nächte, 600 mg für die folgenden 9 Nächte) auf den REM-

Schlafanteil am Gesamtschlaf von 4 gesunden Versuchspersonen. Bei beiden Medikamenten wurde im intraindividuellen Vergleich zu unbehandelten Kontrollnächten eine anfängliche % Stadium REM-Abnahme registriert, die sich innerhalb von 18 Nächten unter kontinuierlicher Weitergabe vollständig zurückbildete.

Evans et al. (1968) fanden an 2 gesunden Probanden im intraindividuellen Vergleich vor und unter Behandlung mit 200 mg Amylobarbital, daß eine 4 Nächte lang zu beobachtende Einschlafdauerverkürzung, Gesamtschlafdauerverlängerung und Stadium REM-Abnahme sich danach auf Basiswerte vor Behandlung zurückbildete.

Ogunremi et al. (1973) beschrieben einen Toleranzeffekt unter 5-wöchiger täglicher Amylobarbitalgabe. Während anfangs bei den untersuchten 8 gesunden Probanden im Alter von 20 bis 26 Jahren Schlafstadienwechsel zu Stadium 1 und Wach im intraindividuellen Vergleich zu unbehandelten Basisnächten seltener wurden, ließ dieser Effekt in der 5. Woche der Medikation nach. Gegen Ende der Nacht wurden mehr Stadienwechsel zu Stadium 1 und Wach registriert als unter Basisbedingungen. Dieser Befund wurde als intra-sleep rebound bezeichnet. Von den Autoren wurde davon ausgegangen, daß gegen Ende der Nacht die vor dem Schlafengehen eingenommene Amylobarbitalmedikation soweit metabolisiert sei, daß sich Reboundphänomene noch während des Schlafes ausbilden können, wie sie nach Absetzen der Medikation in den darauffolgenden Nächten bekannt sind.

Hartmann und Cravens (1973) fanden an 16 gesunden Versuchspersonen im Alter von 21 bis 35 Jahren unter 4-wöchiger Chlordiazepoxidmedikation, daß in den ersten 3 Nächten die Gesamtschlafdauer statistisch signifikant anstieg, die Wachzeiten signifikant und die Einschlafdauer tendenziell abnahmen. Dieser Effekt war in den Nächten danach im intraindividuellen Vergleich zu Placebonächten nicht mehr festzustellen. Die anfänglich beobachtete Abnahme für Stadium 3 und 4

und Zunahme für Stadium 2, verdeutlichte sich unter 4-wöchiger Medikation. In der 2. Woche nach Absetzen bildeten sich die Stadium 4-Abnahme und Stadium 2-Zunahme zurück. Stadium REM nahm bereits anfänglich ab. Eine Wirkung, die auch nach 4-wöchiger Behandlung größtenteils anhielt (für einige Patienten war in der letzten Woche der Medikation ein Wiederanstieg zu verzeichnen). Sofort nach Absetzen war eine Zunahme von Stadium REM auf Werte vor Behandlung festzustellen. Ein Rebound war nach Absetzen für alle Stadien nicht zu beobachten.

Kales et al. (1974) verglichen das Schlafverhalten von 10 Patienten mit Schlafstörungen, die seit Jahren täglich Hypnotika (Phenobarbital n=3, Amobarbital/Secobarbital n=2, Glutethimid n=4, Chloralhydrat n=1) einnahmen, mit dem Schlaf einer altersmäßig vergleichbaren Kontrollgruppe von 15 Patienten mit Schlafstörungen, die keine hypnotische Medikation erhielten. Es fand sich, daß die Einschlafdauer und die Wachzeiten nach dem Einschlafen in der Gruppe der Patienten mit chronischer Hypnotikaeinnahme ähnlich, wenn nicht sogar länger waren als bei der unmedizierten Gruppe. Die hypnotischen Wirkungen, also schnelleres Einschlafen und weniger Wachzeiten nach dem Einschlafen ließen somit unter chronischer Einnahme nach. Demgegenüber bestand eine deutliche Abnahme von % Stadium REM und % Stadium 3 und 4 im Vergleich zur Kontrollgruppe. Allerdings muß berücksichtigt werden, daß diese Ergebnisse nicht im intraindividuellen Vergleich gewonnen und unterschiedliche Hypnotika eingenommen wurden.

Kales et al. (1975) fanden, daß die Wirkung von 30 mg Flurazepam bei 8 Patienten mit Schlafstörungen im intraindividuellen Vergleich zu unbehandelten Basisnächten nach 4-wöchiger Einnahme nur unwesentlich verändert anhielt. Die Einschlafdauer und die Wachzeiten nach dem Einschlafen blieben verkürzt, deutliche % Stadium 3 und 4-Abnahme bestanden weiterhin. Anfängliche % Stadium REM-Abnahme war nicht mehr so

ausgeprägt. Demgegenüber bildeten sich die unter abendlicher Medikation von 100 mg Pentobarbital zu beobachtenden Schlafveränderungen (verkürzte Einschlafdauer, Abnahme der Wachzeiten, Abnahme von % Stadium REM und % Stadium 3 und 4) innerhalb von 4 Wochen weitgehend auf die intraindividuellen unbehandelten Ausgangsbedingungen zurück. Dieser Befund wird auf die für Pentobarbital bekannte Enzyminduktion in der Leber (Remmer 1962 und Conney 1967) und den dadurch beschleunigten Abbau zurückgeführt, während für Flurazepam eine derartige Enzyminduktion nicht gefunden wurde (Greenblatt und Shader 1974) bzw. Flurazepam eine Reihe von aktiven Metaboliten aufzuweisen hat (Randall und Kappel 1973).

Kales et al. (1976 a) berichteten, daß die Effekte von 100 mg Secobarbital zur Nacht auf den Schlaf von 4 Patienten mit Schlafstörungen sich unter 3-wöchiger Einnahme im intraindividuellen Vergleich auf die Ausgangsbedingungen vor Medikation zurückbildeten. Verkürzung der Einschlafdauer, Abnahme der Wachzeiten nach dem Einschlafen, Abnahme von % Stadium REM und Stadium 3 und 4 und Zunahme von % Stadium 2 waren nicht mehr vorhanden. Nach dem Absetzen fand sich ein Rebound für Stadium REM und Stadium 3 und 4.

Kales et al. (1976 b) untersuchten die Wirkung von 30 mg Flurazepam auf den Schlaf von 23 Patienten mit Schlafstörungen. Eine statistisch signifikante Verkürzung der Einschlafdauer und der Wachzeit war im intraindividuellen Vergleich zu Basisbedingungen vor Medikation nach 2 Wochen zu beobachten. Bei 5 Patienten, die die Medikation 5 Wochen lang einnahmen, war dieser Befund nur noch tendenziell vorhanden. Dies kann allerdings mit der geringeren Patientenzahl zusammenhängen.

Kales et al. (1977) referierten eine Untersuchung mit 9 verschiedenen Hypnotika (Flurazepam, Triazolam, GP 41299 -ein neues Benzodiazepin-, Secobarbital, Chloralhydrat, Glutethimid, 250 und 400 mg Methaqualon, Ethchlorvynol). Einschlafdauerverkürzung und weniger Wachzeiten nach dem Einschlafen

waren im intraindividuellen Vergleich zu unbehandelten Bedingungen nach 3 Nächten für alle Medikamente zu finden. Für alle Hypnotika außer Flurazepam bildete sich dieser Effekt nach 2-wöchiger Medikation zurück.
Mitler et al. (1979) beschrieben, daß Temazepam in Dosen von 15 mg und 30 mg vor dem Schlafengehen eingenommen bei 16 Patienten mit chronischen Schlafstörungen anhaltend effektiv war hinsichtlich der hypnotischen Wirkung (Einschlafdauerverkürzung, Schlafdauerverlängerung, Verkürzung der Wachzeiten nach dem Einschlafen). Nach 2-wöchiger Temazepameinnahme fand sich eine tendenzielle Tiefschlafabnahme, die nach 5-wöchiger Medikation statistisch signifikante Ausmaße annahm. Der REM-Schlaf blieb unverändert.
Johnson (1982) berichtete von einem 34-jährigen Patienten, der wegen chronischer Schlafstörungen seit 4 Jahren jede Nacht 30 mg Flurazepam eingenommen hatte. Während polygraphischer Nachtschlafableitung fand sich 65 % Stadium 2 und 35 % Stadium REM am Gesamtschlaf, kaum K-Komplexe und zahlreiche Spindeln.
Gath et al. (1983) fanden eine ausgeprägte, anhaltende Abnahme der Wachzeiten bei 5 Patienten mit Schlafstörungen unter einer Medikation mit 0,21 bis 0,46 mg/kg Midazolam. Während 27-tägiger Midazolameinnahme bildete sich die anfänglich um ein Drittel verkürzte Einschlafdauer (im Vergleich zu unbehandelten Basiswerten) allmählich teilweise zurück. Erst nach 4 Wochen entwickelte sich eine Stadium 4-Abnahme. Von einem der Patienten wird ohne genauere Angaben mitgeteilt, daß Midazolam auch nach 127-tägiger Einnahme anhaltend "effektiv" gewesen sei.
Die oben referierten Arbeiten lassen sich wie folgt zusammenfassen:
Für Barbiturate fand sich ein Nachlassen anfänglicher Schlafveränderungen. Rückbildungen der Einschlafdauerverkürzung und Gesamtschlafverlängerung unter Amylobarbital (Evans et al. 1968) und Einschlafdauerverkürzung und Wachzeitenab-

nahme unter Pentobarbital (Kales et al. 1975) und Secobarbital (Kales et al. 1976 a) wurden beschrieben. Anfängliche % Stadium REM-Abnahme ließ nach bzw. erreichte wieder Ausgangswerte (Oswald und Priest 1965, Evans et al. 1968 und Kales et al. 1975 und 1976 a) während mehrtägiger bis mehrwöchiger Amylo-, Seco- oder Pentobarbitalmedikation. Prozentuale Tiefschlafabnahme unter Pento- und Secobarbitaleinnahme erreichte nach einigen Wochen wieder Basiswerte vor Medikation (Kales et al. 1975 und 1976 a).
Für Benzodiazepine sind die Ergebnisse unterschiedlicher. Während Gath et al. (1983) unter 4-wöchiger Midazolamgabe bei konstant anhaltender Wachzeitabnahme ein Nachlassen der Einschlafdauerverkürzung verzeichneten und Hartmann und Cravens (1973) unter Chlordiazepoxideinnahme eine Rückbildung der Einschlafdauerverkürzung, der Gesamtschlafzunahme und Wachzeitabnahme beobachteten, fanden andere Autoren diesbezüglich über mehrere Wochen anhaltende Wirkungen unter Flurazepam (Kales et al. 1975 und 1976 b) und Temazepam (Mitler et al. 1979). Von der Beobachtung, daß eine anfängliche % Stadium REM-Abnahme während mehrwöchiger Flurazepamgabe allmählich wieder nachließ, berichteten Oswald und Priest (1965) und Kales et al. (1975). Demgegenüber fanden Hartmann und Cravens (1973) unter Chlordiazepoxid über Wochen unverändert bestehende % Stadium REM-Abnahme. Daß eine Tiefschlafabnahme erst nach mehreren Wochen auftrat bzw. sich verdeutlichte, beschrieben Hartmann und Cravens (1973) für Chlordiazepoxid, Mitler et al. (1979) für Temazepam und Gath et al. (1983) für Midazolam.
Von Gath et al. (1983) wird mitgeteilt, daß eine Zunahme der absoluten REM-Schlafzeit zu verzeichnen gewesen sei. Da in dieser Untersuchung Patienten mit Schlafstörungen abgeleitet wurden, muß erwogen werden, ob dieser Befund eventuell auf die durch die Medikation bewirkte Gesamtschlafdauerverlängerung im Vergleich zu unbehandelter Basisbedingung der

Schlafgestörten mit dadurch verhältnismäßig stärkerer REM-Schlafzunahme zurückzuführen ist (Oswald et al. 1973). Kritisch muß zu den oben referierten Schlafuntersuchungen angemerkt werden, daß die Untersuchungszeiträume die Phase der Kumulation der geprüften Substanzen oder eventuell wirksamer Metaboliten nicht zuverlässig überschreiten. Wenn man unter Adaptation des Schlafverlaufes einen wie auch immer gearteten, möglicherweise zellulären Vorgang verstehen will, der keine Funktion der Pharmakodynamik ist, muß man von Langzeituntersuchungen fordern, daß der Schlaf zuverlässig nach Erreichen des Steady-State der betreffenden Substanz untersucht wird. Weiterhin ist zu beachten, daß von den untersuchten Substanzen keine Plasmakonzentrationen ermittelt, oft nur wenige grobe Schlafparameter untersucht und keine Befunde zu strukturellen Schlafparametern erhoben wurden.

2. Fragestellung

Ausgangspunkt der vorliegenden Arbeit ist die Schlafuntersuchung von Brede (1982), in der die Wirkungen von DPH nach Einstellung auf ein Steady-State (6-10 Wochen nach Medikationsbeginn) im intraindividuellen Vergleich zum unbehandelten Schlaf beschrieben wurden. Ziel der vorliegenden Untersuchung war es der Frage nachzugehen, ob und wie sich das Schlafverhalten Epilepsiekranker unter kontrollierter Langzeitmedikation mit DPH verändert, ob die von Brede (1982) beobachteten Veränderungen des Schlafverlaufes unter Langzeiteinnahme noch fortbestehen oder sich möglicherweise zurückbilden. Im Zusammenhang mit dieser Frage steht die Hypothese, daß die antiepileptische Wirkung von DPH über eine Veränderung des Nachtschlafes vermittelt werde. Es sollten im einzelnen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Gibt es Unterschiede in der Wirkung von DPH auf das Schlafverhalten Epilepsiekranker im intraindividuellen Vergleich zwischen Schlafableitungen 6-10 Wochen nach Medikationsbeginn (Steady-State) und nach Langzeiteinnahme?

2. Unterscheidet sich der Schlafverlauf Epilepsiekranker nach Langzeitmedikation von DPH im intraindividuellen Vergleich zum Schlafverlauf vor Medikation?

3. Sind mögliche Veränderungen des Schlafverlaufes Epilepsiekranker unter Langzeitmedikation von DPH als Adaptation zu verstehen?

4. Sind eventuelle Schlafveränderungen unter Langzeitmedikation von DPH von der Plasmakonzentration abhängig?

5. Ist die Senkung der Anfallshäufigkeit nach Langzeitbehandlung abhängig von der schlafverändernden Wirkung von DPH?

6. Wie beeinflußt DPH im intraindividuellen Vergleich zwischen Basisnächten, Schlafableitungen nach Einstellung auf ein Steady-State (6-10 Wochen nach Behandlungsbeginn) und unter Langzeitmedikation die Häufigkeit bzw. die Bindung von spezifisch epileptischen Potentialen an bestimmte Schlafstadien?

3. Methoden

3.1 Hinweis auf das Projekt

Die vorliegende Arbeit ist in den größeren Rahmen eines Projektes zur Untersuchung des Nachtschlafes von Epilepsiekranken unter verschiedenen Antiepileptika eingebettet. Das Spontanschlafverhalten unbehandelter Epilepsiekranker wurde von Danninger (1982) untersucht und im Abschnitt 1.2 referiert. Der differentielle Vergleich der Schlafbeeinflussung von Epilepsiepatienten durch therapeutische Dosen von Phenobarbital (PB) und Diphenylhydantoin (DPH) nach Einstellung auf ein Steady-State war Thema einer Arbeit von Brede (1982) und wurde in den Abschnitten 1.4.3 und 1.5 näher dargestellt. Einem spezielleren Aspekt, dem Einfluß von PB und DPH auf die Spindeltätigkeit und Spike-Wave-Komplexe, gingen Sengoku und Wolf (1981) nach. Andere gesonderte Arbeiten werden sich der Untersuchung von Initialwirkungen von PB und DPH bzw. der Langzeitmedikation von PB, sowie dem Einfluß anderer Antiepileptika (Carbamazepin, Valproinat und Ethosuximid) auf das Schlafverhalten Epilepsiekranker widmen.

3.2 Patienten

Nach folgenden Kriterien wurden Epilepsiekranke, die an der Abteilung für Neurologie des Klinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin in Behandlung waren, ausgewählt.

1. Es mußte eine behandlungsbedürftige Epilepsie vorliegen.
2. Es durfte keine antiepileptische Medikation bestehen, d.h. die Patienten hatten entweder bisher keine antiepileptische Medikation erhalten oder die Behandlung mußte bei Untersuchungsbeginn zumindest einen Monat oder länger zurückliegen.
3. Patienten mit Tumor- oder Alkoholepilepsie wurden ausgeschlossen.

4. Das Alter der Patienten sollte zwischen 14 und 60 Jahren liegen.

40 Patienten (laufende Patientennummern 1-40) wurden in das Projekt (Phenobarbital-Diphenylhydantoin) aufgenommen. Für die vorliegende Studie standen jene 12 Patienten zur Verfügung, bei denen eine DPH-Monotherapie mindestens 6 Monate fortgeführt wurde (Pat.Nr. 2, 5, 8, 12, 13, 15, 23, 31, 33, 35, 37 und 39). Alle Patienten nahmen vor Beginn der Schlafableitungen an folgenden Untersuchungen teil:

- ausführliche Anamnese
- neurologische und internistische Untersuchung
- Wach-EEG mit 5-minütiger Hyperventilation und Photostimulation
- Röntgenuntersuchung des Schädels in 2 Ebenen
- craniales Computertomogramm

Die Nomenklatur und Klassifikation der Epilepsien und der epileptischen Anfälle und Anfallssyndrome (Wolf 1979) erfolgte nach Janz (1972).

In Tabelle 1 und 2 sind die Daten der Patienten zusammengestellt. Im folgenden werden sie erläutert. Von den 12 Patienten sind 6 Frauen und 6 Männer. Das Alter zu Untersuchungsbeginn lag zwischen 15 und 47 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug 27,8 Jahre. Die Erkrankungsdauer, vom Zeitpunkt des Auftretens des ersten Anfalls bis zum Untersuchungsbeginn gerechnet, betrug 1 bis 18 Jahre, im Durchschnitt 4,9 Jahre. Von den 12 Patienten hatten 8 fokale, 3 generalisierte Epilepsien, und bei einem war die Epilepsie nicht klassifizierbar.

Von den 4 Patienten mit Schlaf-Grand mal allein oder in Kombination mit anderen Anfällen hatten 2 Patienten mindestens 6 Anfälle im Schlaf (Pat.Nr. 12 und 31) und 2 Patienten zwar weniger als 6 Grand mal-Anfälle insgesamt, diese jedoch ausschließlich im Schlaf (Pat.Nr. 2 und 5), so daß diese auch in bezug auf den Schlaf-Wach-Rhythmus klassifiziert wurden. Bis auf einen Patienten, bei dem die Epilepsie nicht klassi-

fizierbar war (Pat.Nr. 5), hatten alle Patienten mit Schlaf-Grand mal (Pat.Nr. 2, 5, 12 und 31) fokale Epilepsien. Demgegenüber lagen bei allen Patienten mit Aufwach-Grand mal generalisierte Epilepsien vor. Von den 3 Patienten mit Aufwach-Grand mal hatte ein Patient mindestens 6 Anfälle nach dem Erwachen oder am Feierabend (Pat.Nr. 12) und 2 weitere Patienten hatten zwar weniger als 6 Grand mal-Anfälle insgesamt, diese jedoch alle nach dem Aufwachen (Pat.Nr. 23 und 33). Am häufigsten vertreten sind Patienten mit psychomotorischen Anfällen. In 3 Fällen liegen psychomotorische Anfälle allein vor (Pat.Nr. 15, 37 und 39), in 2 Fällen in Kombination mit Schlaf-Grand mal (Pat.Nr. 12 und 31) und bei 2 Patienten in Kombination mit hinsichtlich ihrer tagesperiodischen Bindung nicht klassifizierbaren Grand mal-Anfällen (Pat.Nr. 8 und 35).
Auf Befragen gaben 2 Patienten eine pathologische Geburt an (Pat.Nr. 13 und 15) und ein Patient berichtete von einfachen frühkindlichen Gelegenheitsanfällen (Pat.Nr. 13).
Die neurologische und internistische Untersuchung blieb bei allen Patienten unauffällig. Röntgenuntersuchungen des Schädels zeigten keine pathologischen Befunde. Im Wach-EEG lagen bei 4 Patienten Herdbefunde vor (Pat.Nr. 8, 35, 37 und 39), bei 2 Patienten bilaterale Spike-Wave-Komplexe von mindestens 3/sec (Pat.Nr. 13 und 23) und bei einem Patienten fokale Spitzen (Pat.Nr. 12). Bei diesem Patienten ergab das craniale Computertomogramm Zeichen einer diffusen Hirnatrophie (Pat.Nr. 12). Bei keinem Patienten wurde durch Photostimulation eine epileptische Reaktion ausgelöst. Alle anderen erhobenen Untersuchungsbefunde lagen im Normbereich.
Ausgangsbasis der vorliegenden Studie waren jene 12 Patienten, deren Nachtschlaf nach 6-10 wöchiger Gabe von DPH als 2. Medikament unter therapeutischen Bedingungen (Steady-State für DPH) polygraphisch abgeleitet worden war (siehe Abschnitt 3.4). Von 4 dieser Patienten konnten keine Schlafableitungen nach Langzeiteinnahme von DPH durchgeführt wer-

den, da entweder die Medikation vor dem vereinbarten Untersuchungstermin nicht mehr eingenommen worden war (Pat.Nr. 26) oder unter DPH ein ausreichender Behandlungserfolg ausblieb und wegen fortbestehender epileptischer Anfälle aus therapeutischen Erwägungen auf ein anderes Antiepileptikum umgestellt werden mußte (Pat.Nr. 1, 3 und 24). Neben den verbleibenden 8 Patienten konnten von 4 weiteren Patienten Schlafableitungen nach DPH-Langzeiteinnahme registriert werden. Ein Patient (Pat.Nr. 37) war nach Einstellung auf DPH-Steady-State dem Untersuchungsaufbau des Projektes folgend (siehe Abschnitt 3.4) auf Phenobarbital (PB) umgestellt worden. Unter dieser Medikation traten jedoch isolierte Auren und als unerwünschte Wirkung Müdigkeit auf, so daß wieder DPH verabreicht wurde. Bei einem anderen Patienten (Pat.Nr. 15) waren die Schlafableitungen zum DPH-Steady-State-Zeitpunkt ausgefallen, da er den zeitlichen Rahmen (6-10 Wochen nach Medikationsbeginn) aus terminlichen Gründen nicht einhalten konnte. Zu einem späteren Zeitpunkt wurden jedoch nach DPH-Langzeiteinnahme Schlafableitungen durchgeführt. Dieser Patient steht also nur für den Vergleich mit der unbehandelten Situation zur Verfügung (Pat.Nr. 15). Einmal führte der Wunsch eines Patienten, der wegen des guten Behandlungsergebnisses von DPH nicht auf PB als zweites Medikament umgestellt werden wollte (Pat.Nr. 5) und einmal eine zu Beginn der Einstellung auf PB als erstes Medikament aufgetretene allergische Reaktion, zur Weitergabe von DPH (Pat.Nr. 23).

Insgesamt liegen also von 12 Patienten Schlafableitungen nach Langzeiteinnahme von DPH vor (siehe Abschnitt 3.4). Von 11 Patienten, von denen Ableitungen zum Steady-State-Zeitpunkt (6-10 Wochen nach Behandlungsbeginn) vorliegen, war dies für 8 Patienten das zweite Medikament und damit die zweite Steady-State Ableitungsfolge (10. und 11. Nacht). Bei 3 Patienten fand die erste Steady-State Ableitungsfolge (8.

und 9. Nacht) unter DPH als erstem Medikament statt (Pat.Nr. 5, 23 und 37) (siehe Abschnitt 3.4).
Die Langzeitableitungen sollten 6-12 Monate nach den Steady-State-Ableitungen erfolgen. Bei 3 Patienten wurde dieser Rahmen aus terminlichen Gründen um einen Monat (Pat.-Nr. 2), 4 Monate (Pat.Nr. 12) bzw. ein Jahr (Pat.Nr. 15, dieser Patient war nach Westdeutschland verzogen) überschritten. In einem Fall wurden die zeitlichen Vorstellungen der Langzeitableitungen um 6 Wochen unterschritten (Pat.Nr. 33). Hier waren aus klinisch therapeutischen Erwägungen die Langzeitableitungen vorgezogen worden, um danach zusätzlich ein zweites Antiepileptikum zu verabreichen, wovon ein besseres Behandlungsergebnis hinsichtlich der kleinen Anfälle erwartet wurde. Im Mittel (Pat.Nr. 15 ausgenommen) betrug der Abstand zwischen Steady-State- und Langzeitableitungen 9 Monate.
Bis auf 2 Patienten (Pat.Nr. 13 und 31) hatten alle Patienten bisher keine antiepileptische Medikation erhalten. Bei diesen beiden Patienten lag die antiepileptische Behandlung allerdings schon mehrere Jahre zurück. Aus Tabelle 2 sind die individuellen DPH-Dosen und Plasmakonzentrationen zu ersehen. Zum Steady-State-Zeitpunkt lag die täglich verordnete Dosis zwischen 250 und 400 mg DPH, im Mittel bei 330 mg. Die entsprechenden DPH- Plasmakonzentrationen betrugen 7-40 µg/ml, im Mittel 16 µg/ml (von 11 Patienten erhoben; Ausnahme Pat.Nr. 15, von dem keine Schlafableitungen zum Steady-State-Zeitpunkt vorliegen). Unter Langzeiteinnahme von DPH lagen die täglichen Dosen zwischen 250 und 400 mg, im Durchschnitt 335 mg, was Plasmakonzentrationen von 9-28 µg/ml, im Mittel 18 µg/ml entsprach. Die DPH-Plasmakonzentrationen wurden jeweils nach der abendlichen Medikationseinnahme vor dem Schlafengehen bestimmt. Bei einigen Patienten wurde außerdem am Morgen nach der Schlafableitung der DPH-Serumspiegel kontrolliert. Es fanden sich keine bemerkenswerten

Unterschiede zwischen abendlicher und morgendlicher DPH-Plasmakonzentration.

Tabelle 1: Personal- und Krankheitsdaten der Patienten

Pat. Nr.	Geschl.	Alter	Erkr. dauer	Epilepsie klass.	Bindung d. Grand mal-Anf. an den Schlaf-Wach-Rhythmus	Häufigkeit großer Anf. vor Beh. (insgesamt)	andere Anfälle	Häufigkeit anderer Anf. vor Beh. (pro Monat)
2	♂	18	2	fok	SGm	< 6	mot J	> 1
5	♂	37	2	unklass	SGm	< 6	–	–
8	♀	21	1	fok	Gm	< 6	pm Anf	> 1
12	♀	47	6	fok	SGm	⩾ 6	pm Anf	> 1
13	♂	33	8	gen	AGm	⩾ 6	–	–
15	♀	20	2	fok	–	–	pm Anf	> 1
23	♂	19	3	gen	AGm	< 6	Abs	< 1
31	♂	40	18	fok	SGM	⩾ 6	pm Anf	> 1
33	♀	15	1	gen	AGm	< 6	IPm	> 1
35	♂	21	1	fok	Gm	< 6	pm Anf	> 1
37	♀	20	7	fok	–	–	pm Anf	> 1
39	♀	42	8	fok	–	–	pm Anf	> 1

Anmerkung: SGm: Schlaf-Grand mal; AGm: Aufwach-Grand mal; IPm: Impulsiv-Petit mal; Gm: Grand mal, nicht eindeutig tagesperiodisch gebunden und insgesamt weniger als 6 Anfälle
mot J: motorischer Jackson Anfall; pm Anf: psychomotorischer Anfall; Abs: Absence

Tabelle 2: Dosierung und Plasmakonzentration von DPH

Pat. Nr.	antiepilept. Medikation v. Unters.beginn	mg DPH/d Steady-state	DPH Plasma-konz. µg/ml Steady-state	mg DPH/d Langzeit	DPH Plasma-konz. µg/ml Langzeit	Abstand in Mo Steady-state Langzeit
2	–	350	9	350	14	13
5	–	400	11	400	14	12
8	–	400	40	325	25	7
12	–	300	7	350	10	16
13	vor Jahren	300	15	300	9	6
15	–	–	–	300	28	28*
23	–	300	22	300	23	8
31	vor Jahren	300	20	250	11	8
33	–	250	7	300	23	4,5
35	–	400	15	400	19	6,5
37	–	300	24	300	28	10
39	–	350	8	450	14	8

*Bei diesem Patienten liegen keine Schlafableitungen nach 6–10 wöchiger DPH Medikation (Steady-state) vor. Zum Zeitpunkt der Langzeitableitungen bestand die DPH Medikation seit 28 Monaten.

3.3 Quantitative Analyse von Diphenylhydantoin im Plasma

Mit dem Enzymimmunoassay steht eine Methode zur Analyse der Plasmakonzentration von DPH zur Verfügung, die eine rasche und für klinische Zwecke ausreichend präzise quantitative Bestimmung zuläßt. Das Prinzip der Methode besteht darin, daß ein enzymmarkiertes Antiepileptikum mit dem Medikament im Plasma des Patienten um einen enzymaktivierenden Antikörper konkurriert. Die verbleibende Enzymaktivität ist der Konzentration des zu bestimmenden Medikamentes im Plasma proportional. Die Enzymaktivität wandelt NAD (Nikotinamid-Adenin-Dinukleotid) in $NADH^+$ um, das spektrophotometrisch bestimmt wird. Wegen der fehlenden Linearität müssen rechnerisch durch geeignete Umwandlungen lineare Kurven erstellt werden, was durch spezielle präparierte Eichkurven berücksichtigt wird (Schmidt 1976 b, Schmidt et al. 1977, Schottelius 1978).

3.4 Aufbau der Untersuchung

Die erste Phase der Untersuchung bestand aus 7 aufeinanderfolgenden Nächten. Es wurde nach einer Adaptationsnacht der Spontanschlaf ohne Medikation, unter Placebogabe und der initialen Medikamentengabe von Phenobarbital (PB) oder Diphenylhydantoin (DPH) untersucht.

1. Nacht: Adaptationsnacht (Gewöhnung an das Schlaflabor und die Ableitungsbedingungen)
2. Nacht: Basisnacht I ohne Medikation
3. Nacht: Basisnacht II ohne Medikation
4. Nacht: Placebonacht I
5. Nacht: Placebonacht II
6. Nacht: Medikamentennacht I für Medikament 1 (Initialgabe von PB oder DPH)
7. Nacht: Medikamentennacht II für Medikament 1 (gleiches Medikament wie in der 6. Nacht)

Die Wahl von PB (50 mg) oder DPH (100 mg) vor der 6. und 7. Nacht wurde ausgelost. In individuellen Dosierungen wurde das initial gegebene Medikament bis zum Erreichen von Steady-State-Plasmakonzentrationen weitergegeben und nach 6-10 Wochen 2 weitere Nachtschlafableitungen durchgeführt.

8. Nacht: Steady-State-Nacht I für Medikament 1
9. Nacht: Steady-State-Nacht II für Medikament 1

Anschließend wurden überschneidend unter Absetzen des Medikaments 1 und Ansetzen des jeweiligen Medikaments 2 in individueller Dosierung 6-10 Wochen nach Beginn der Umstellung unter Steady-State-Bedingungen in Monotherapie von Medikament 2 zwei weitere Nachtschlafableitungen durchgeführt.

10. Nacht: Steady-State-Nacht I für Medikament 2
11. Nacht: Steady-State-Nacht II für Medikament 2

Sofern unter klinischen Gesichtspunkten eine Weiterbehandlung mit dem 2. Medikament gerechtfertigt erschien, wurde es in individueller Dosierung weitergegeben. Nach 6-12 Monaten Langzeiteinnahme wurden 3 weitere Nachtschlafableitungen registriert.

12. Nacht: Langzeitnacht I für Medikament 2
13. Nacht: Langzeitnacht II für Medikament 2
14. Nacht: Langzeitnacht III für Medikament 2

Die erste Nacht (12. Nacht) galt, wie auch bei den Steady-State-Nächten (8. Nacht bzw. 10. Nacht) als Readaptationsnacht.
In die vorliegende Studie wurde die Langzeitnacht III unter DPH (14. Nacht), die jeweilige intraindividuelle Steady-State-Nacht II unter DPH (9. bzw. 11. Nacht) und die dazuge-

hörige intraindividuelle Basisnacht II (3. Nacht) einbezogen.
Die Patienten sollten am Tage vor den Untersuchungsnächten sich nicht extrem körperlich betätigen, von einem Mittagsschlaf, sofern üblich, absehen und am Abend weder Alkohol noch Kaffee trinken oder andere als die verordneten Medikamente einnehmen. 1-2 Stunden vor der individuellen Schlafenszeit erschienen die Patienten im Labor und schliefen nach dem Anlegen der Elektroden unter kontinuierlicher polygraphischer Ableitung (siehe Abschnitt 3.5) bis sie morgens individuell unterschiedlich aufwachten. Übliche Schlafens- und Aufwachzeiten wurden nach den jeweiligen Angaben der Patienten auch im Schlaflabor eingehalten. Die Räumlichkeiten des Labors waren weitgehend licht- und geräuschisoliert. Zur Dokumentation von Anfällen im Schlaf wurden bei einigen Patienten mittels höchstempfindlicher Infrarotvideokameras simultane Video-Doppelbildaufzeichnungen ("split screen") durchgeführt. Es standen Kameras zur Verfügung, die bei minimaler Rotlichtbeleuchtung die Bewegungen der Patienten registrierten. So war jedenfalls nach den Adaptationsnächten gesichert, daß es dadurch zu keiner Schlafbeeinflussung kam.

3.5 Methode der polygraphischen Ableitung

Die Ableitungen wurden mit einem 12-Kanal-Schreiber "Encephysioscript" der Firma Schwarzer aufgezeichnet und umfaßten folgende Parameter:

- 7 EEG-Kanäle, davon 6 im bipolarer Schaltung für die Ableitung von 8 parietal, temporal und occipital symmetrisch angeordneten Klebeelektroden auf der Kopfhaut und 1 EEG-Kanal in unipolarer Schaltung für die Ableitung von C_3 nach dem gegenseitigen Ohr zur Auswertung der Schlafstadien nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales (1968) (Amplitude 10 mm bei 50 µV, Zeitkonstante 0,3 sec, Fre-

quenzfilter 30 Hz). Aus der Abbildung 3 ist die Anordnung der Elektroden zu ersehen.

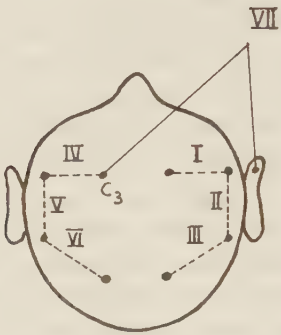


Abb. 3: Lokalisation und Schaltung der Elektroden zur polygraphischen Ableitung

- 2 Kanäle für Elektrooculogramm zur Ableitung horizontaler und vertikaler Augenbewegungen.
- 1 Kanal für submentales Elektromyogramm (Amplitude 10 mm bei 50 µV, Zeitkonstante 0,03 sec, minimaler Frequenzfilter).
- 1 Kanal für Elektrokardiogramm zur Messung der Herzfrequenz.
- Der Papiervorschub betrug 15 mm/sec.

3.6 Auswertung der polygraphischen Schlafableitungen

3.6.1 Schlafstadienklassifikation nach Rechtschaffen und Kales

Die Auswertung der polygraphischen Schlafableitungen erfolgte visuell nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales (1968). Dem Auswerter war nicht bekannt, welche Medikation

der jeweilige Patient vor den Medikamentennächten erhalten hatte. Die Schlafstadienklassifizierung erfolgte in Zeitabschnitten von 20 Sekunden, was bei einer Papiergeschwindigkeit von 15 mm/sec einer EEG-Papierseite von 30 cm entspricht. Im folgenden wird die Einteilung der Stadien W (Wach), 1, 2, 3, 4 und REM sowie die Klassifikation von movement time (MT) und movement arousal (ma) kurz erläutert.

Stadium W: elektroencephalographisch entspricht dieses Stadium dem Wachzustand. In mindestens 50 % besteht Alpha-Aktivität in Kombination mit niedriger Spannung und gemischten Frequenzen.

Movement time (MT): ein Zeitabschnitt wird als MT klassifiziert, wenn in mehr als 50 % des Zeitabschnittes die EEG- und EOG-Kanäle durch Muskelaktivität oder Schreiberblockierung überlagert sind und vor/oder nach diesem Zeitabschnitt ein Schlafstadium klassifiziert worden ist.

Movement arousal (ma): Zunahme der Muskelaktivität von 7-10 Sekunden Dauer mit gleichzeitiger Änderung der EEG-Aktivität (niedrigere Amplitude, Alpha-Aktivität) oder der EOG-Aktivität (Blinzeln oder Gesichtsmuskelbewegungen). ma treten innerhalb eines klassifizierten Zeitabschnittes auf, stellen also selbst keinen klassifizierten Zeitabschnitt dar und deuten oft auf einen Stadienwechsel hin.

Stadium 1: EEG-Aktivität relativ niedriger Spannung (10-20 µV) und gemischter Frequenzen, vorwiegend 2-7/sec. Schnellere Frequenzen haben meist eine niedrigere Spannung als die Frequenzen von 2-7/sec. Stadium 1 tritt vor allem am Übergang vom

Wachzustand zu anderen Schlafstadien auf und dauert in der Regel 1-7 Minuten.

Stadium 2: Schlafspindeln (Frequenzen von 12-14/sec und mindestens 0,5 sec Dauer) und K-Komplexe treten definitionsgemäß in diesem Stadium auf. Hochamplitudige langsame Wellen (Amplitude größer als 75 µV, Frequenzen weniger als 2/sec) dürfen in maximal 20 % des Zeitabschnittes vorliegen.

Stadium 3: In 20 bis 50 % des Zeitabschnittes treten hochamplitudige (größer als 75 µV) langsame Wellen mit einer Frequenz von höchstens 2/sec auf. Schlafspindeln und K-Komplexe können vorliegen.

Stadium 4: Dieses Stadium ist charakterisiert durch das Vorherrschen (mehr als 50 % des Zeitabschnittes) von langsamen Wellen einer Frequenz von höchstens 2/sec und einer Amplitude von mindestens 75 µV. Schlafspindeln und K-Komplexe können auftreten.

Stadium 3 und/oder Stadium 4 werden auch als Tiefschlaf oder slow-wave-sleep bezeichnet.

Stadium REM: In diesem Stadium treten zu einer relativ niedrig gespannten EEG-Aktivität (10-20 µV) mit gemischten Frequenzen (2-7/sec) parallel schnelle Augenbewegungen (Rapid-Eye-Movements = REM) auf. Die EEG-Aktivität ähnelt dem Stadium 1. Im submentalen EMG ist keine oder die niedrigste Aktivität des gesamten Schlafverlaufes zu verzeichnen.

Für REM-Schlaf werden in der Literatur auch folgende Begriffe verwandt: paradoxer Schlaf, fast sleep, activated sleep, desynchronized sleep.

In Abgrenzung zum REM-Schlaf werden die Schlafstadien 1, 2, 3 und 4 auch summarisch als Non-REM-Schlaf bezeichnet.

In der Literatur werden unterschiedliche Schlafstadienklassifikationen benutzt.
Von Loomis et al. (1937 und 1938) wurde erstmals der Versuch unternommen, anhand von elektroencephalographischen Kriterien verschiedene Schlafstadien zu differenzieren. Sie stellten dem Einschlafstadium A mit intermittierendem Alpharhythmus, die flachen Schlafstadien B mit niedrigamplitudigen gemischten Frequenzen und C mit Schlafspindeln und K-Komplexen, das mittlere Schlafstadium D mit zunehmenden hochamplitudigen Deltawellen neben anderen Frequenzen und das Tiefschlafstadium E mit überwiegender Deltaaktivität gegenüber.
Von Dement und Kleitman (1957 a und b) wurde der Begriff des REM-Schlafes (Rapid-Eye-Movement) eingeführt. Sie hatten an gesunden Probanden während des Nachtschlafs im Elektrookulogramm in periodischen Abständen schnelle Augenbewegungen bei gleichzeitig niederamplitudigem EEG mit Abwesenheit von Spindeln beobachtet.
Eine international standardisierte Schlafstadienklassifikation steht seit Rechtschaffen und Kales (1968) zur Verfügung. Sie wurde in der vorliegenden Arbeit verwendet.
Den Schlafstadien nach Rechtschaffen und Kales entsprechen in etwa folgende Stadieneinteilungen nach Loomis:

St. 1 - St. B
St. 2 - St. C
St. 3 - St. D
St. 4 - St. E

3.6.2 Globale und strukturelle Schlafparameter

Die in 20 Sekunden-Schritten klassifizierten Schlafstadien wurden nach folgenden Kriterien global und strukturell gegliedert.

Globale Schlafparameter:

- Einschlafdauer: Zeitdauer in Minuten vom Zeitpunkt "Licht aus" bis zum Auftreten eines Schlafstadiums.
- Individuelle Gesamtschlafzeit: Schlafzeit in Minuten eines Patienten in einer Nacht vom Zeitpunkt des Einschlafens bis zum morgendlichen Erwachen.
- Individuell konstante Schlafzeit: Die kürzeste Schlafzeit eines Patienten in allen von ihm abgeleiteten Nächten.
- % Stadium 1, % Stadium 2, % Stadium 3 und 4, % Stadium REM, % Stadium W, % Stadium MT: der jeweilige Stadienanteil in Prozenten der individuell konstanten Schlafzeit.
- Anzahl der W und MT: Anzahl der innerhalb des Schlafes aufgetretenen mindestens 20 sec dauernden als Stadium Wach und MT klassifizierten Stadien als Maß für die Schlafunterbrechung.
- Anzahl MT und ma: Anzahl des Auftretens von als MT klassifizierten Zeitabschnitten von mindestens 20 sec Dauer und/oder von movement arousals (ma), als ungefähres Maß für Körperbewegungen im Schlaf.

Strukturelle Schlafparameter:

- Schlafzyklus: Der erste Schlafzyklus ist definiert als der Schlafverlauf vom Einschlafen bis zum Ende des REM-Abschnittes, nach dem mehr als 20 Minuten kein Stadium REM mehr auftritt. Der 2. Schlafzyklus reicht vom Ende des REM-Stadiums des 1. Schlafzyklus bis zum Ende des erneuten Auftretens von Stadium REM. Die weiteren Zyklen werden entsprechend bestimmt.
- Zyklusdauer: Dauer eines Schlafzyklus in Minuten.
- Zyklusdauer ohne W: Die Dauer eines Schlafzyklus ohne die Zeit des Stadium W.
- Stadien pro Zyklus: Stadien 1, 2, 3, 4, REM, W, MT in Minuten pro Schlafzyklus.
- Stadium 3-Latenz a: Zeitdauer in Minuten vom Beginn des Einschlafens bis zum ersten Auftreten von Stadium 3 im jeweiligen Zyklus.
- Stadium 3-Latenz b: Zeitdauer in Minuten vom Beginn des jeweiligen Zyklus bis zum ersten Auftreten von Stadium 3 im jeweiligen Zyklus.
- REM-Latenz a: Zeitdauer in Minuten vom 1. Einschlafzeitpunkt bis Beginn des REM-Schlafes im jeweiligen Zyklus.
- REM-Latenz b: Zeitdauer in Minuten vom Beginn des jeweiligen Zyklus bis zum ersten Auftreten von Stadium REM im jeweiligen Zyklus.
- Inter-REM: Zeitdauer zwischen zwei aufeinanderfolgenden REM-Schlafperioden (entspricht REM-Latenz b).
- Anfang REM bis Ende REM (AREM-EREM): Zeitdauer vom ersten Auftreten von Stadium REM im jeweiligen Zyklus bis zum Ende des letzten REM-Stadiums im gleichen Zyklus, wenn keine zusammenhängende Unterbrechung von mehr als 20 Minuten durch andere Stadien vorliegt.
- Anzahl der REM-Unterbrechungen: Anzahl der Unterbrechungen des REM-Schlafes (AREM-EREM) durch andere Stadien in allen Zyklen.

- Schlafprofil: Im Schlafprofil ist der Schlafverlauf über die Zeit graphisch dargestellt. 1,4 cm auf der Zeitachse entspricht 1 Stunde.

3.7 Statistik

Die im Abschnitt 3.6.2 erläuterten globalen und strukturellen Schlafparameter wurden für die Basis-, Steady-State- und Langzeitableitungen aller Patienten ermittelt und jeweils arithmetisches Mittel, Median und Standardabweichung bestimmt. Einzelne Schlafparameter wurden jeweils zwischen 2 der 3 Untersuchungsbedingungen (Basis, Steady-State, Langzeit) intraindividuell verglichen. Der statistische Vergleich zweier abhängiger Stichproben, für den Vergleich gepaarter Beobachtungen an demselben Probanden, wurde nach dem Vorzeichen-Rang-Test von Wilcoxon vorgenommen. Dieser Test, auch als Wilcoxon-Test für Paardifferenzen bezeichnet, eignet sich für nicht normalverteilte Differenzen und testet normalverteilte Differenzen fast ebenso scharf wie der t-Test (Sachs 1974). Da über die Richtung erwarteter Unterschiede keine bestimmten Voraussagen getroffen wurden, legten wir dem statistischen Vergleich eine zweiseitige Fragestellung zugrunde. Die Signifikanzniveaus wurden mit p höchstens 0,05 ($p < 0,05$) und p höchstens 0,01 ($p < 0,01$) angesetzt. Beim Vergleich von Gruppen verschiedener Patienten wurden die Differenzen der einzelnen Schlafparameter zwischen jeweils 2 der 3 Untersuchungsbedingungen der einen Gruppe mit den Differenzen der Schlafparameter der anderen Gruppe verglichen. Dieser Vergleich zweier unabhängiger Stichproben wurde nach dem U-Test von Wilcoxon, Mann und Whitney vorgenommen (Sachs 1974).
Die Differenz einzelner Schlafparameter zwischen jeweils 2 der 3 Untersuchungsbedingungen wurde intraindividuell ermittelt und graphisch in Diagrammen (Scattergramme) mit der Höhe der individuellen DPH-Plasmakonzentration oder der Dif-

ferenz der intraindividuellen DPH-Plasmakonzentrationen korreliert.

4. Ergebnisse

Die Personaldaten der 12 untersuchten Patienten sind in den Tabellen 1 und 2 zusammengestellt.
Für die Gruppenbildungen sind die Angaben bezüglich der Gruppengröße und -zusammensetzung, Durchschnittsalter und durchschnittliche DPH-Plasmakonzentrationen in den Tabellen 3 a bis d aufgeführt.
Der Patient Nr. 15 konnte in die Vergleiche zwischen Schlafableitungen vor Behandlung und nach 6-10 wöchiger DPH-Medikation (Steady-State) bzw. zwischen Schlafableitungen zum Steady-State-Zeitpunkt und nach DPH-Langzeitmedikation nicht miteinbezogen werden, da keine Schlafableitungen nach 6-10 wöchiger DPH-Medikation vorliegen (siehe Abschnitt 3.2). Die mit der Enzymimmunomethode jeweils vor den Nachtschlafableitungen ermittelten DPH-Plasmakonzentrationen lagen für alle Patientengruppen über 10 µg/ml (siehe Abschnitt 1.4.2).
Die globalen Schlafparameter unter den drei in die Untersuchung eingegangenen Bedingungen, also vor Behandlung, nach 6-10 wöchiger und nach durchschnittlich 9-monatiger DPH-Medikation, sind in Tabelle 13 (Anhang) für alle 12 Patienten zusammengestellt.
Der Übersicht halber wurden die polygraphisch ermittelten Schlafableitungen in Schlafprofilen graphisch dargestellt. Ein anschaulicher Überblick über die strukturellen Schlafparameter aller Patienten unter den drei untersuchten Bedingungen läßt sich den Abbildungen 8-19 (Anhang) entnehmen.
Die wichtigsten Ergebnisse der Gesamtgruppe sind in den Abbildungen 4 und 5 zusammengefaßt.

4.1 Schlafverlauf vor Behandlung

4.1.1 Globale Schlafparameter

Die globalen Schlafparameter aller 12 Patienten vor Behandlung sind aus der Tabelle 6 a zu ersehen.
Gemessen vom Zeitpunkt "Licht aus" trat nach durchschnittlich 6,3 Minuten das erste Schlafstadium auf. Die Stadienanteile an der konstanten Schlafzeit betrugen für das Stadium 1 9,7 %, für das Stadium 2 47,8 %, für die Summe der Stadien 3 und 4 21,3 %, für das Stadium REM 18,2 %, für das Stadium W 2,2 % und für MT 0,7 %. Die mittlere Gesamtschlafzeit betrug 474,3 Minuten, die konstante Schlafzeit 402,8 Minuten bei 4,1 Zyklen. Der Nachtschlaf wurde innerhalb der konstanten Schlafzeit durchschnittlich 16,7 mal durch Wachzeiten und/oder movement time (Anzahl W + MT) unterbrochen. Körperbewegungen, gemessen an der Anzahl des Auftretens von zusammenhängenden Abschnitten von movement time und/oder movement arousals (Anzahl MT + ma) traten in der konstanten Schlafzeit durchschnittlich 35,4 mal auf.

4.1.2 Strukturelle Schlafparameter

Die strukturellen Schlafparameter aller 12 Patienten vor Behandlung sind in der Tabelle 6 b zusammengestellt.
Der unbehandelte durchschnittliche Schlafverlauf läßt sich folgendermaßen beschreiben.
4 Schlafzyklen mit einer mittleren Dauer von 100 Minuten folgten aufeinander, wobei der 3. Schlafzyklus mit 111,8 Minuten am längsten dauerte und die anderen Schlafzyklen zwischen 95,6 und 96,9 Minuten lang waren. Nach 22 bis 35 Minuten trat im jeweiligen Zyklus nach dem Stadium 1 oder Stadium 2 das erste Mal das Stadium 3 auf (Stadium 3-Latenz a im 1. Zyklus, Stadium 3-Latenz b im 2. bis 4. Zyklus). Im 1. Zyklus betrug der Tiefschlafanteil (Stadium 3 und 4) 37,5

Minuten bei einer Zyklusdauer von 95,6 Minuten, im 2. Zyklus 28,3 Minuten bei 95,9, im 3. Zyklus 9,5 Minuten bei 111,8 und im 4. Zyklus 7,4 Minuten bei einer Zyklusdauer von 96,9 Minuten. Den relativ größten Anteil in allen Schlafzyklen stellte das Stadium 2, wobei im 1. Zyklus mit 33,2 Minuten von 95,9 Minuten Zyklusdauer der Anteil am niedrigsten lag. Der REM-Schlaf setzte im 1. Zyklus nach 81,3 Minuten ein (REM-Latenz a), in den späteren Zyklen (REM-Latenz b) etwas früher mit 72 Minuten im 2. Zyklus, 75,1 Minuten im 3. und 63,1 Minuten im 4. Zyklus. Stadium REM nahm von 11,8 Minuten im 1. Zyklus über 18,4 Minuten im 2. Zyklus und 25,1 Minuten im 3. Zyklus zu 28,7 Minuten im 4. Zyklus zu. Die Dauer von Anfang REM bis Ende REM nahm vom 1. bis 3. Zyklus von 14,4 über 21,7 zu 36,7 Minuten zu und betrug im 4. Zyklus 34,4 Minuten. Innerhalb der konstanten Schlafzeit wurde der REM-Schlaf insgesamt etwa 12 mal durch andere Schlafstadien, Wachzeiten oder movement time unterbrochen.

4.2 Die Wirkung von 6-10 wöchiger DPH-Medikation auf den Schlafverlauf Epilepsiekranker

11 der 12 Patienten wurden in den Vergleich der Schlafableitungen vor Behandlung und nach 6-10 wöchiger DPH-Medikation (Steady-State) einbezogen. Pat.Nr. 15 ging in diesen Vergleich nicht ein, da keine Schlafableitungen nach 6-10 wöchiger DPH-Medikation vorliegen (siehe Abschnitt 3.2). Ein Patient hatte eine unklassifizierbare, 3 Patienten generalisierte und 7 fokale Epilepsien. Die vor den Schlafableitungen kontrollierten DPH-Plasmakonzentrationen lagen zum Steady-State-Zeitpunkt bei durchschnittlich 16 µg/ml. Der Altersdurchschnitt betrug 28,5 Jahre.

4.2.1 Globale Schlafparameter

Die globalen Schlafparameter sind in der Tabelle 4 a aufgeführt.
Im intraindividuellen Vergleich zu den Schlafableitungen vor Behandlung nahmen die prozentualen Schlafstadienanteile an der konstanten Schlafzeit nach 6-10 wöchiger DPH-Medikation für Stadium 1 und 2 statistisch signifikant ab, während der Tiefschlafanteil (% Stadium 3 und 4) zunahm. Die Einschlafdauer war bei allen Patienten verkürzt, jedoch nicht statistisch signifikant. Eine Zunahme vom prozentualen Anteil von movement time war statistisch nur tendenziell ($p < 0,1$) nachweisbar. Die Gesamtschlafzeit, die prozentualen Anteile von Stadium REM und Wachzeit nach dem Einschlafen blieben unverändert (siehe Tab. 4 a). Die Häufigkeit der Unterbrechungen des Nachtschlafes durch Wachzeiten und/oder movement time (Anzahl W + MT) und durch movement time und/oder movement arousals (Anzahl MT + ma) zeigten keine Veränderung.

4.2.2 Strukturelle Schlafparameter

Ein detailliertes Bild der Schlafveränderungen unter 6-10 wöchiger DPH-Medikation ergibt sich aus der Betrachtung des Schlafverlaufes anhand der in Tabelle 4 b aufgeführten strukturellen Schlafparameter.
Bei unveränderter Zyklenanzahl in der konstanten Schlafzeit nahm die Dauer des 2. Zyklus zu, ohne daß sich statistisch signifikante Veränderungen der Dauer einzelner Stadien im 2. Zyklus ergaben. Die festgestellte Abnahme der prozentualen Schlafstadienanteile für Stadium 1 und 2 und Zunahme für Stadium 3 und 4 betrifft im Verlauf des Nachtschlafes ausschließlich den 3. Zyklus. Hier verringerte sich die Dauer der Stadien 1 und 2, während eine Zunahme für die Stadien 3 und 4 festzustellen war. Das erste Auftreten von Stadium 3 im jeweiligen Zyklus (Stadium 3-Latenz a im 1. Zyklus, Sta-

dium 3-Latenz b in den folgenden Zyklen) zeigte keine Veränderung. Die Wachzeit in Minuten im 4. Zyklus nahm statistisch signifikant ab. Die Dauer des Stadium REM in allen Zyklen, sowie das erste Auftreten von Stadium REM im jeweiligen Zyklus (Stadium REM-Latenz a im 1. Zyklus, Stadium REM-Latenz b in den späteren Zyklen) und die Dauer der jeweiligen REM-Periode (AREM-EREM 1.-4. Zyklus) blieb unverändert. Die Anzahl der Unterbrechungen des REM-Schlafes durch andere Schlafstadien, Wachzeiten und movement time nahm zu.
Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß bei den untersuchten Epilepsiepatienten unter einer 6-10 wöchigen DPH-Medikation der 2. Zyklus verlängert war ohne statistisch signifikante Veränderung der Stadien im 2. Zyklus, im 3. Zyklus zugunsten der Tiefschlafstadien weniger Stadium 1 und 2 auftrat, gegen Ende des Nachtschlafes im 4. Zyklus weniger Wachzeit zu finden war und der REM-Schlaf insgesamt verstärkt durch andere Stadien oder movement time unterbrochen war.

4.3 Die Wirkung von durchschnittlich 9-monatiger DPH-Medikation auf den Schlafverlauf Epilepsiekranker

Zur Bestimmung der Langzeitwirkung von DPH auf den Schlafverlauf Epilepsiekranker wurden die Schlafableitungen nach durchschnittlich 9-monatiger Medikation mit den Schlafableitungen vor Behandlung (Basis) und nach 6-10 wöchiger DPH-Einnahme (Steady-State) intraindividuell verglichen. Da vom Pat.Nr. 15 keine Schlafableitungen zum Steady-State-Zeitpunkt vorliegen, wurde er von diesbezüglichen Vergleichen ausgenommen (siehe Abschnitt 3.2). Der Vergleich der Langzeitableitungen mit den Steady-State-Ableitungen betrifft somit 11 der 12 Patienten. Ein Patient hatte eine unklassifizierbare Epilepsie, 7 fokale und 3 generalisierte Epilep-

sien. Der Altersdurchschnitt zu Untersuchungsbeginn lag beim 28,5 Jahren.
Der Vergleich der Langzeit- mit den Basisableitungen bezieht sich dagegen auf alle 12 Patienten mit einem Altersdurchschnitt von 27,8 Jahren. Der Pat.Nr. 15, der eine fokale Epilepsie hat, wurde hier miteinbezogen, so daß sich die Anzahl der Patienten mit fokalen Epilepsien auf 8 erhöhte.
Die vor den Schlafableitungen kontrollierten DPH-Plasmakonzentrationen lagen zum Steady-State-Zeitpunkt bei durchschnittlich 16 µg/ml, nach Langzeiteinnahme von DPH bei durchschnittlich 18 µg/ml und damit im therapeutischen Bereich (siehe Abschnitt 1.4.2).

4.3.1 Globale Schlafparameter

Die globalen Schlafparameter nach Langzeiteinnahme von DPH sind den Tabellen 5 a (11 Patienten) und 6 a (12 Patienten) zu entnehmen.
Unter DPH-Langzeiteinnahme nahmen im Vergleich zu den Schlafableitungen nach 6-10 wöchiger DPH-Medikation % Stadium 1 und 2 wieder soweit zu und die Summe von % Stadium 3 und 4 ab, daß im Vergleich zu den Schlafableitungen vor Behandlung keine statistisch signifikanten Unterschiede mehr bestanden. Der prozentuale Anteil von movement time an der konstanten Schlafzeit verrringerte sich im Vergleich zu den Steady-State-Ableitungen, während im Vergleich zu den Basisnächten kein statistisch signifikanter Unterschied zu finden war. Zum Steady-State-Zeitpunkt war im Vergleich zum Schlaf vor Behandlung eine statistisch tendenzielle ($p < 0,1$) Zunahme für % movement time zu beobachten. Für die Summe von % Wach und movement time und tendenziell ($p < 0,1$) für die Anzahl von zusammenhängenden Abschnitten von Wachzeiten und movement time zeigte sich unter DPH-Langzeitmedikation eine Abnahme, die zum Steady-State-Zeitpunkt noch nicht bestand.
Die Einschlafdauer war im Vergleich zu den Schlafableitungen

vor Behandlung statistisch signifikant verkürzt. Gesamtschlafzeit, Anzahl der Zyklen in der konstanten Schlafzeit, % Stadium REM, % Wach und die Anzahl der Unterbrechungen des Nachtschlafes durch movement time und/oder movement arousals (Anzahl MT + ma) blieben unverändert.
Zusammenfassend ist festzustellen, daß sich die nach 6-10 wöchiger DPH-Medikation beobachtete Zunahme der Tiefschlafstadien 3 und 4 und Abnahme der Stadien 1 und 2 unter durchschnittlich 9-monatiger DPH-Behandlung vollständig zurückbildete. Andererseits war erst unter Langzeiteinnahme von DPH eine statistisch signifikante Einschlafdauerverkürzung und Abnahme der Summe der prozentualen Anteile von Wachzeiten und movement time zu finden.

4.3.2 Strukturelle Schlafparameter

Die strukturellen Schlafparameter nach Langzeiteinnahme von DPH sind in den Tabellen 5 b (11 Patienten, Pat.Nr. 15 ausgenommen) und 6 b (alle 12 Patienten) zusammengestellt. Betrachtet man die Veränderungen des Schlafes unter Langzeitmedikation von DPH im Verlauf der einzelnen Schlafzyklen im Vergleich zu den Schlafableitungen zum Steady-State-Zeitpunkt und vor Behandlung, so zeigt sich folgendes:
Stadium 1 nahm im Vergleich zu den Steady-State-Ableitungen im 2. bis 4. Zyklus zu. Der Vergleich mit den Basisableitungen zeigte eine anhaltende Zunahme für Stadium 1 im 4. Zyklus.
Im 3. Zyklus nahm im Vergleich zu den Steady-State-Nächten Stadium 2 soweit zu und Stadium 3 und die Summe aus Stadium 3 und 4 ab, daß sich im Vergleich zu den Schlafableitungen vor Behandlung keine statistisch signifikanten Unterschiede mehr finden ließen. Movement time verringerte sich im 3. Zyklus und blieb auch im Vergleich zu den Basisnächten verkürzt. Die Summe von Wachzeiten und movement time im 3. Zyklus hatte im Vergleich zu den Basisnächten abgenommen, wäh-

rend zwischen Schlafableitungen nach Langzeitmedikation und nach 6-10 wöchiger DPH-Behandlung keine statistisch signifikanten Unterschiede bestanden.
Während zwischen Langzeit- und Steady-State-Ableitungen der REM-Schlaf gleich häufig durch andere Stadien oder movement time unterbrochen war, zeigte sich eine tendenzielle Zunahme ($p < 0,1$) im Vergleich zu den Schlafableitungen vor Behandlung (zwischen Steady-State- und Basisnächten war eine Zunahme der REM-Unterbrechungen zu beobachten; siehe Abschnitt 4.2.2). Der REM-Schlaf blieb, was die Dauer in den einzelnen Zyklen angeht und die Zeit von Anfang REM bis Ende REM betrifft, genauso unverändert, wie hinsichtlich des ersten Auftretens im jeweiligen Zyklus bezogen auf den Einschlafzeitpunkt (REM-Latenz a) und des Endes des vorhergehenden Zyklus (REM-Latenz b). Die Latenzen für Stadium 3 blieben ebenfalls ohne Veränderung. Bei unveränderter mittlerer Zyklusdauer zeigten sich auch keine Unterschiede in der Dauer einzelner Zyklen.
Faßt man die Veränderungen der Schlafstruktur der untersuchten Epilepsiekranken unter Langzeitmedikation von DPH zusammen, so ergibt sich folgendes:
Die unter 6-10 wöchiger DPH-Medikation im 3. Schlafzyklus beobachtete Abnahme der Stadien 1 und 2 zugunsten einer Zunahme der Tiefschlafstadien bildete sich unter Langzeitmedikation vollständig zurück. Eine Zunahme der Unterbrechungen des REM-Schlafes, wie sie nach 6-10 Wochen DPH-Behandlung zu sehen war, bestand nach durchschnittlich 9-monatiger Medikation nur noch tendenziell. Erst unter Langzeitbehandlung zeigte sich eine statistisch signifikante Einschlafdauerverkürzung, Abnahme der Wachzeiten und movement time im 3. Zyklus und Zunahme von Stadium 1 im 4. Zyklus (siehe Abbildung 4 und 5).

4.4 Beziehung zwischen DPH-Plasmakonzentration und Wirkung auf den Schlafverlauf Epilepsiekranker

Es galt der Frage nachzugehen, ob und wieweit die in den Abschnitten 4.2 und 4.3 dargestellten Schlafveränderungen und die Rückbildung der Abnahme von % Stadium 1 und 2 und der Zunahme der Summe von % Stadium 3 und 4 unter Langzeitmedikation von DPH von der DPH-Plasmakonzentration abhängen. Hierzu wurden zwei Wege eingeschlagen. Einmal wurden die Patienten in jeweils 2 Gruppen aufgeteilt, je nach dem, ob ihre DPH-Plasmakonzentration zum Steady-State- bzw. Langzeitschlafableitungszeitpunkt mindestens 19 µg/ml und mehr betrug oder unter 19 µg/ml lag. Zum Zeitpunkt der Langzeitableitungen befanden sich so in beiden Gruppen 6 Patienten, die einen mit hohen, die anderen mit im therapeutischen Bereich liegenden DPH-Plasmakonzentrationen (siehe Abschnitt 1.4.2).
Die Schlafableitungen der beiden Gruppen unter den 3 untersuchten Bedingungen (vor Behandlung, nach 6-10 wöchiger und nach durchschnittlich 9-monatiger DPH-Medikation) wurden dann miteinander verglichen. Außerdem wurden die Differenzen der intraindividuellen Schlafparameter zwischen jeweils 2 Schlafableitungen der 3 Bedingungen mit der Höhe der zugehörigen individuellen DPH-Plasmakonzentrationen korreliert und in Scattergrammen graphisch dargestellt (siehe Scattergramme 1-9).
Weiterhin wurde, um zu sehen, ob ein Abfall oder Anstieg der Plasmakonzentration zwischen Steady-State- und Langzeitableitungen sich unterschiedlich auswirkt, die intraindividuelle Differenz der DPH-Plasmakonzentrationen (Langzeit-Steady-State) mit den Differenzen der Schlafparameter zwischen Langzeit- und Steady-State-Ableitungen intraindividuell korreliert und ebenfalls in Scattergrammen abgebildet (siehe Scattergramme 10-17). In die Arbeit wurden aus der Fülle der Scattergramme nur jene aufgenommen, die eine sta-

tistische Signifikanz der Schlafparameterveränderungen in Beziehung zur DPH-Plasmakonzentration bzw. deren Veränderung auf einem Signifikanzniveau von mindestens 5 % ($p < 0,05$) aufwiesen.
Ausnahmen sind die Scattergramme 1,2 und 7, die Ergebnisse aus den Gruppenvergleichen tendenziell ($p < 0,1$) unterstützen.

4.4.1 DPH-Plasmakonzentration und Schlafveränderungen nach 6-10 wöchiger DPH-Medikation

7 Patienten hatten nach 6-10 wöchiger DPH-Medikation eine DPH-Plasmakonzentration von unter 19 µg/ml. Diese Patienten wurden in der Gruppe 1 (DPH $<$ 19) zusammengefaßt. Die 4 Patienten, deren DPH-Plasmakonzentration mindestens 19 µg/ml betrug, bildeten die Gruppe 2 (DPH $\geqslant$ 19). Die Gruppenzusammensetzungen gehen aus der Tabelle 3 a hervor.
Die globalen Schlafparameter der Gruppe 1 sind in der Tabelle 14 a, die strukturellen Schlafparameter in der Tabelle 14 b aufgeführt. Zur Gruppe 1 mit einem Durchschnittsalter von 30,4 Jahren gehörten 4 Patienten mit fokalen, 2 mit generalisierten und 1 Patient mit unklassifizierbarer Epilepsie. Die mittlere DPH-Plasmakonzentration lag bei 10 µg/ml.
Die globalen und strukturellen Schlafparameter der Gruppe 2 sind den Tabellen 15 a bzw. 15 b zu entnehmen. In der Gruppe 2 waren 3 Patienten mit fokalen und 1 Patient mit einer generalisierten Epilepsie. Das Durchschnittsalter betrug 25,0 Jahre, die mittlere DPH-Plasmakonzentration 26,5 µg/ml.
Die Differenz der Schlafparameterwerte zwischen Ableitung vor Behandlung und nach 6-10 wöchiger DPH-Medikation wurde für beide Gruppen intraindividuell gebildet und miteinander verglichen.
Die Gruppen 1 (DPH $<$ 19) und 2 (DPH $\geqslant$ 19) unterschieden sich, was die globalen Schlafparameter angeht, statistisch signifikant nur hinsichtlich des prozentualen Anteils von

Stadium 2 an der konstanten Schlafzeit. In der Gruppe 2 mit hohen DPH-Plasmawerten war eine ausgeprägtere Abnahme (von 47,5 auf 41,4 %) für % Stadium 2 zu finden, als in der Gruppe 1 mit niedrigen DPH-Plasmakonzentrationen (von 48,5 auf 45,5 %).

Für movement time im 1. Zyklus fand sich eine gegenläufige Veränderung. Während in der Gruppe 1 (DPH $<$ 19) ein Anstieg von 0,1 auf 0,9 Minuten zu beobachten war, sank in der Gruppe 2 (DPH $\geqslant$ 19) movement time im 1. Zyklus von 1,5 auf 0,3 Minuten.

Im Vergleich zu den Schlafableitungen vor Behandlung nahm die Dauer von Anfang REM bis REM Ende im 4. Zyklus in der Gruppe 1 (DPH $<$ 19) von 35,1 auf 27,3 Minuten ab, in der Gruppe 2 (DPH $\geqslant$ 19) dagegen von 22,8 auf 29,0 Minuten zu. Die verlängerte Dauer von Anfang REM bis Ende REM im 4. Zyklus führte in der Gruppe 2 zu einer Zunahme der Dauer des 4. Zyklus und entsprechend in der Gruppe 1 zu einer Verkürzung. Allerdings muß berücksichtigt werden, daß die Veränderungen des 4. Zyklus sich nur auf 3 bzw. 4 Patienten aus beiden Gruppen beziehen, was die statistische Aussagekraft erheblich einschränkt (Sachs 1974).

Zusammenfassend ist festzustellen, daß unter 6-10 wöchiger DPH-Behandlung hinsichtlich der im Abschnitt 4.2 berichteten, die Gesamtgruppe der Patienten betreffenden Veränderungen des Schlafverlaufes sich eine ausgeprägtere Zunahme von % Stadium 2 in der Gruppe der Patienten mit einer DPH-Plasmakonzentration von mindestens 19 µg/ml fand. Von der Höhe der Plasmakonzentration abhängende Veränderungen von movement time im 1. Zyklus, der Dauer von Anfang REM bis Ende REM im 4. Zyklus und der Dauer des 4. Zyklus sind mit den Ergebnissen der Gesamtgruppe nicht konsistent (siehe Abschnitt 4.2). Andererseits wurden im Vergleich der beiden Gruppen mit hohen und niedrigen DPH-Plasmakonzentrationen keine Unterschiede in der Ausprägung der für die Gesamtgruppe beschriebenen Abnahme von Stadium 1, Zunahme von Stadium

3 und 4 und häufigerer Unterbrechungen des REM-Schlafes gefunden.
Die Korrelation der DPH-Plasmakonzentrationen der jeweiligen Patienten mit den intraindividuellen Differenzen der Schlafparameter zwischen Schlafableitungen vor Behandlung und nach 6-10 wöchiger DPH-Medikation, die mittels Scattergramme durchgeführt wurde, erbrachte kein statistisch signifikantes Ergebnis. Für die in den Gruppen 1 (DPH $<$ 19) und 2 (DPH $\geq$ 19) gegensätzliche Veränderung der Dauer des 4. Zyklus mit Zunahme bei hohen und Verkürzung bei niedrigen DPH-Plasmawerten fand sich im Scattergramm 1 ein tendenzieller Hinweis ($p < 0,1$). Im Scattergramm 2 ist ebenfalls eine tendenzielle Bestätigung der gegenläufigen Veränderungen von movement time im 1. Zyklus zu sehen. Bei hohen DPH-Plasmawerten nahm movement time im 1. Zyklus ab, bei niedrigen dagegen zu.

4.4.2 DPH-Plasmakonzentration und Schlafveränderungen nach durchschnittlich 9-monatiger DPH-Medikation

In Abhängigkeit von der DPH-Plasmakonzentration zum Zeitpunkt der Langzeitschlafableitungen wurden die Patienten wieder in 2 Gruppen aufgeteilt. Zur Gruppe 3 gehörten die Patienten, deren DPH-Plasmakonzentration unter 19 µg/ml lag, zur Gruppe 4 diejenigen mit DPH-Plasmawerten von mindestens 19 µg/ml. Die Gruppenzusammensetzungen gehen aus der Tabelle 3 b hervor.
In der Gruppe 3 (DPH $<$ 19) waren 6 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 36,2 Jahren. 4 Patienten hatten fokale, 1 Patient eine generalisierte und ebenfalls 1 Patient eine unklassifizierbare Epilepsie. Die mittlere DPH-Plasmakonzentration lag zum Steady-State- und Langzeitableitungszeitpunkt bei 12 µg/ml.
Die Gruppe 4 bildeten jene 6 Patienten, deren DPH-Plasmakonzentration nach durchschnittlich 9-monatiger DPH-Medikation 19 µg/ml und mehr betrug. Vom Pat.Nr. 15 liegen keine

Schlafableitungen zum Steady-State-Zeitpunkt vor, so daß sich die Gruppengröße im Vergleich mit den Steady-State-Ableitungen auf 5 reduziert. Die sich dadurch ergebenden Unterschiede im Durchschnittsalter und den mittleren DPH-Plasmakonzentrationen sind in der Tabelle 3 b aufgeführt, beeinflussen diese Werte jedoch nur unwesentlich. Das Durchschnittsalter der Gruppe 4 einschließlich des Pat.Nr. 15 lag bei 19,3 Jahren, die mittlere DPH-Plasmakonzentration zum Steady-State-Zeitpunkt bei 22 und nach Langzeitmedikation von DPH bei 24 µg/ml. 4 Patienten (einschließlich Pat.Nr. 15) hatten fokale und 2 Patienten generalisierte Epilepsien. Die intraindividuellen Differenzen zwischen Schlafableitungen nach Langzeitmedikation von DPH und Steady-State- bzw. Basisnächten wurden in beiden Gruppen gebildet und miteinander verglichen. Die globalen Schlafparameter sind in den Tabellen 16 a (Gruppe 3, DPH $<$ 19) und 17 a (Gruppe 4, DPH $\geqslant$ 19), die strukturellen Schlafparameter entsprechend in den Tabellen 16 b und 17 b zusammengestellt.

Bis auf eine gegenläufige Veränderung der Zyklenzahl in der konstanten Schlafzeit zeigten sich bei den globalen Schlafparametern keine Gruppenunterschiede. Zunahme der Zyklenanzahl von 3,6 auf 4,2 in der Gruppe 3 mit niedrigen und Abnahme von 4,7 auf 4,3 in der Gruppe 4 mit hohen DPH-Plasmakonzentrationen war im Vergleich zwischen Steady-State- und Langzeitableitungen zu verzeichnen. Zwischen Basis- und Langzeitnächten war im Gruppenvergleich kein statistisch signifikanter Unterschied zu sehen. Betrachtet man den Vergleich der Gruppen mit hohen und niedrigen DPH-Plasmawerten zum Steady-State-Zeitpunkt und die Differenz der Zyklenanzahl zwischen Basis- und Steady-State-Nächten, so zeigt sich hier, daß in der Gruppe 1 mit niedrigen Plasmawerten die Zyklenanzahl gesunken und in der Gruppe 2 mit hohen DPH-Spiegeln gestiegen war, jedoch ohne statistische Signifikanz (siehe Abschnitt 4.4.1). Ursache der gegenläufigen Veränderung der Zyklenanzahl in der konstanten Schlafzeit ist eine

bei der Betrachtung der strukturellen Schlafparameter auffallende Verkürzung der mittleren Zyklusdauer von Steady-State- zu Langzeitableitungen in der Gruppe 3 (DPH < 19) und Verlängerung in der Gruppe 4 (DPH ≥ 19). Auch hier bestanden keine statistisch signifikanten Gruppenunterschiede im Vergleich der Langzeit- mit den Basisnächten.
Im 3. Zyklus hatte Stadium 3 in der Gruppe 3 mit niedrigen DPH-Plasmakonzentrationen von der Nacht vor Behandlung zur Steady-State- und Langzeitnacht ausgeprägter zu und wieder abgenommen als in der Gruppe 4 mit hohen Plasmawerten. Zwischen Basis- und Langzeitableitungen war kein statistisch signifikanter Unterschied im Gruppenvergleich festzustellen. Demgegenüber verhielten sich im 4. Zyklus Stadium 3 und 4 in den Gruppen 3 (DPH < 19) und 4 (DPH ≥ 19) unterschiedlich zwischen Basis- und Langzeitnächten. In der Gruppe 3 (DPH < 19) nahm Stadium 3 im 4. Zyklus von 4,7 Minuten vor Behandlung auf 6,4 Minuten nach Langzeitmedikation von DPH zu, in der Gruppe 4 (DPH ≥ 19) demgegenüber von 10,2 auf 1,7 Minuten ab. Stadium 4 im 4. Zyklus verkürzte sich in der Gruppe 3 von 2,0 auf 0,3 Minuten und war in der Gruppe 4 von 5,7 Minuten aus vollständig reduziert. Allerdings muß berücksichtigt werden, daß die Basiswerte sehr unterschiedlich waren (4,7 Minuten Stadium 3 und 2,0 Minuten Stadium 4 im 4. Zyklus in der Gruppe 3, 10,2 Minuten Stadium 3 und 5,7 Minuten Stadium 4 im 4. Zyklus in der Gruppe 4).
Zwischen Basis- und Langzeitableitungen war Wachzeit im 5. Zyklus in der Gruppe 3 (DPH < 19) von 1,8 auf 4,7 Minuten angestiegen und hatte in der Gruppe 4 (DPH ≥ 19) von 2,5 auf 0,8 Minuten abgenommen.
In den Scattergrammen 3 und 4 finden sich statistisch signifikante Ergebnisse, die die beschriebenen Unterschiede des Vergleichs zwischen der Patientengruppe mit niedrigen und der Patientengruppe mit hohen DPH-Plasmakonzentrationen nach DPH-Langzeitmedikation im Hinblick auf das Verhalten der mittleren Zyklusdauer und der Zyklenanzahl in der konstanten

Schlafzeit unterstützen. Vom Zeitpunkt der Steady-State- zu den Langzeitableitungen nahm mit steigender DPH-Plasmakonzentration die mittlere Zyklusdauer zu (siehe Scattergramm 3) und die Zyklenanzahl ab (siehe Scattergramm 4). Möglicherweise als Folge der mit steigenden Plasmakonzentrationen längeren mittleren Zyklusdauer traten bei 4 Patienten, die unter Steady-State- und Langzeitbedingung einen 5. Zyklus hatten, mit zunehmenden DPH-Plasmakonzentrationen Stadium REM im 5. Zyklus später (siehe Scattergramm 6) und verlängert auf (siehe Scattergramm 5). Zwischen Basis- und Langzeitnächten im Gruppenvergleich ausgeprägtere Abnahme von Stadium 3 und 4 im 4. Zyklus für die Patientengruppe mit hohen DPH-Plasmakonzentratonen zeigt sich im Scattergramm 9 statistisch signifikant ($p < 0,05$) für die Summe von Stadium 3 und 4 im 4. Zyklus und für Stadium 3 bzw. 4 im 4. Zyklus allein tendenziell ($p < 0,1$) in den Scattergrammen 7 bzw. 8. Die Scattergramme 10-17 stellen die Differenz der DPH-Plasmakonzentrationen zwischen Langzeit- und Steady-State-Nächten (Ordinate) in graphischer intraindividueller Korrelation zu den Differenzen einzelner Schlafparameter (Abszisse) zwischen Langzeit- und Steady-State-Ableitungen dar. Es sind die Scattergramme, die eine statistisch signifikante Beziehung auf dem 5 % Niveau ($p < 0,05$) anzeigen. Im Scattergramm 17 ist zum Beispiel zu sehen, daß mit steigenden DPH-Plasmawerten von Steady-State- zu Langzeitnächten die Rückbildung von Stadium 3 und 4 im 3. Zyklus, wie sie in der Gesamtgruppe der Patienten gefunden wurde, geringer ausgeprägt ist. Allerdings muß bei diesem wie bei den Scattergrammen 10-16, berücksichtigt werden, daß jeweils 2 "Ausbrecher" eine "Wolke", in der sich die restlichen Patienten abbilden, zu einer linearen Beziehung "ausziehen". Läßt man die "Ausbrecher" jeweils weg, so ergibt sich ein wesentlich diffuseres Bild und eine lineare Zuordnung zwischen DPH-Plasmakonzentrationsdifferenz und Differenz der Schlafparameterveränderung läßt sich nicht mehr herstellen. Dem Scattergramm 16 ist zu

entnehmen, daß mit steigenden DPH-Plasmakonzentrationen von Steady-State- zu Langzeitnächten die Häufigkeit der REM-Unterbrechungen zunahm. Die Scattergramme 10 und 12-15 stellen Beziehungen zwischen DPH-Plasmakonzentrationsveränderungen von Steady-State- zu Langzeitnächten dar, die mit den Wirkungen von DPH auf die Gesamtgruppe nicht übereinstimmen. Mit steigendem DPH-Spiegel nahm Stadium 2 im 4. Zyklus ab (Scattergramm 10), Stadium REM im 1. Zyklus zu (Scattergramm 12), die Stadium 3-Latenz a im 2. Zyklus ebenfalls zu (Scattergramm 13), die REM-Latenz b im 4. Zyklus ab (Scattergramm 14) und die Dauer des 1. Zyklus zu (Scattergramm 15).

4.5 Beziehung zwischen Wirkung von DPH auf den Schlafverlauf Epilepsiekranker und Therapieerfolg

Unter durchschnittlich 9-monatiger DPH-Behandlung wurden 8 Patienten anfallsfrei und 4 Patienten hatten noch Anfälle. Die 8 anfallsfreien Patienten wurden in der Gruppe 5 zusammengefaßt. Die 4 nicht anfallsfreien Patienten stellten die Gruppe 6. Die Gruppenzusammensetzung geht aus der Tabelle 3 c hervor. Das Durchschnittsalter lag in der anfallsfreien Gruppe 5 bei 29,5 Jahren. 5 Patienten hatten fokale, 2 generalisierte und 1 Patient eine unklassifizierbare Epilepsie. Die DPH-Plasmakonzentration betrug im Gruppendurchschnitt zum Steady-State-Zeitpunkt 16 µg/ml und nach Langzeitmedikation 17 µg/ml.

In der Gruppe 6 der unter durchschnittlich 9-monatiger DPH-Medikation nicht anfallsfreien Patienten mit einem Altersdurchschnitt von 24,8 Jahren hatten 3 Patienten fokale und 1 Patient eine generalisierte Epilepsie. Pat.Nr. 15 wurde wegen fehlender Schlafableitungen zum Steady-State-Zeitpunkt von DPH aus diesbezüglichen Vergleichen genommen.

Unter DPH-Langzeitmedikation hatte Pat.Nr. 15 noch seltene isolierte Auren, beim Pat.Nr. 33 traten seltene Impulsiv-

Petit mal auf und die Pat.Nr. 37 und 39 hatten psychomotorische Anfälle, der Pat.Nr. 39 etwas seltener als vor Behandlung.
Die DPH-Plasmakonzentration lag im Gruppendurchschnitt zum Steady-State-Zeitpunkt bei 13 µg/ml und zur Langzeitableitung bei 23 µg/ml.
Die globalen Schlafparameter wurden für die anfallsfreie Gruppe 5 in der Tabelle 18 a und die strukturellen Schlafparameter in Tabelle 18 b aufgeführt. Die globalen und strukturellen Schlafparameter der nicht anfallsfreien Gruppe 6 sind in den Tabellen 19 a und b zusammengestellt.
Die intraindividuellen Differenzen der einzelnen Schlafparameter zwischen Basis- und Steady-State-Nächten und Langzeit- und Steady-State- bzw. Basisnächten wurden für beide Gruppen gebildet und miteinander verglichen.
Im Gruppenvergleich zwischen nach DPH-Langzeitmedikation anfallsfreien und nicht anfallsfreien Patienten fanden sich keine statistisch signifikanten ($p < 0,05$) Unterschiede zwischen den Schlafableitungen vor Behandlung, nach 6-10 wöchiger und nach durchschnittlich 9-monatiger DPH-Behandlung. Tendenziell ($p < 0,1$) war die in der Gesamtgruppe der Patienten beobachtete Rückbildung der Summe der Stadien 3 und 4 im 3. Zyklus von den Steady-State- zu den Langzeitnächten (siehe Abschnitt 4.3.2) in der Gruppe 6 der nicht anfallsfreien Patienten im Vergleich zur anfallsfreien Patientengruppe 5 stärker ausgeprägt und unterschritt in dieser Gruppe deskriptiv die Werte der Basisnächte (siehe Tabelle 18 b und 19 b).
Zusammenfassend ist zu sagen, daß sich bei den untersuchten Epilepsiepatienten keine statistisch signifikanten Unterschiede in der durch DPH bewirkten Schlafveränderung in Beziehung zum Therapieerfolg finden ließen.

4.6 Beziehung zwischen Wirkung von DPH auf den Schlafverlauf Epilepsiekranker und Dauer der Langzeitmedikation von DPH

Die Dauer zwischen Steady-State-Ableitungsnächten und Schlafableitungen nach Langzeitmedikation betrug bei 7 Patienten weniger und bei 5 Patienten mehr als 9 Monate (siehe Tabelle 3 d). Es sollte untersucht werden, ob sich dadurch Unterschiede in der unter Langzeitmedikation für die Gesamtgruppe gefundenen Schlafveränderungen ergaben. Ob also die Rückbildung der Abnahme von Stadium 1 und 2 und Zunahme von Stadium 3 und 4, wie sie unter Langzeitmedikation im Vergleich zu Steady-State-Nächten beobachtet worden war und die erst unter Langzeitmedikation statistisch signifikante Einschlafdauerverkürzung und Abnahme von Wachzeit und movement time in Beziehung zur Dauer der Langzeitmedikation stand.
Die 7 Patienten mit einer Langzeitmedikationsdauer unter 9 Monaten wurden in der Gruppe 7 und die 5 Patienten mit einem länger dauernden Abstand zwischen Steady-State- und Langzeitableitungen in der Gruppe 8 zusammengefaßt.
In der Gruppe 7 hatten 4 Patienten fokale und 3 generalisierte Epilepsien. Das Durchschnittsalter betrug 27,3 Jahre, die mittlere DPH-Plasmakonzentration zum Steady-State-Zeitpunkt 12 µg/ml und zur Langzeitableitung 18 µg/ml.
In der Gruppe 8 mit einem Durchschnittsalter von 28,4 Jahren hatten 4 Patienten fokale und 1 Patient eine unklassifizierbare Epilepsie. Die durchschnittliche DPH-Plasmakonzentration zur Steady-State-Ableitung lag bei 13 µg/ml und zur Langzeitableitung bei 19 µg/ml.
Die globalen und strukturellen Schlafparameter der Gruppen 7 und 8 sind in den Tabellen 20 a und b und 21 a und b aufgeführt.
Die jeweiligen intraindividuellen Differenzen der Schlafparameter zwischen Basis-, Steady-State- und Langzeitnächten wurden ermittelt und beide Gruppen miteinander verglichen.

Zwischen Steady-State und Langzeitableitungen hatte von den globalen Schlafparametern einzig % Stadium 1 eine in beiden Gruppen unterschiedliche Veränderung erfahren. In der Patientengruppe mit einem unter 9 Monaten dauerndem Abstand zwischen Steady-State- und Langzeitableitungen (Gruppe 7) hatte % Stadium 1 ausgeprägter wieder zugenommen als in der Gruppe 8 der Patienten mit einer längeren Behandlungsdauer. Zwischen Basis- und Langzeitableitungen war kein statistisch signifikanter Gruppenunterschied für den prozentualen Anteil von Stadium 1 an der konstanten Schlafzeit festzustellen. Für die Gesamtgruppe war eine Zunahme von % Stadium 1 von Steady-State- zu Langzeitableitungen beschrieben worden (siehe Abschnitt 4.3.1), nachdem % Stadium 1 von Basis- zu Steady-State-Nächten abgenommen hatte (siehe Abschnitt 4.2.1).

Einige strukturelle Schlafparameter waren im Vergleich der Gruppen 7 und 8 statistisch signifikant unterschiedlich verändert, ohne daß in der Gesamtgruppe aller Patienten für diese Schlafparameter eine Veränderung zu beobachten gewesen wäre. Wachzeit im 2. Zyklus, Stadium 3 und die Summe von Stadium 3 und 4 im 4. Zyklus hatten von Steady-State- zu Langzeitnächten in der Gruppe 7 der Patienten mit einer kürzeren Behandlungsdauer abgenommen und in der Gruppe 8 mit einer längeren Behandlungsdauer zugenommen. Zwischen Basis- und Langzeitableitungen war für diese Gruppenunterschiede kein Anhalt. Lediglich Stadium 3 im 1. Zyklus zeigte zwischen Basis- und Langzeitnächten im Gruppenvergleich eine unterschiedliche Veränderung. Bei den Patienten mit einer längeren Behandlungsdauer (Gruppe 8) war Stadium 3 im 1. Zyklus verlängert, während es bei den Patienten mit einer kürzeren Behandlungsdauer (Gruppe 7) abgenommen hatte.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß sich keine eindeutigen Anhaltspunkte für einen Einfluß des Abstandes zwischen Steady-State- und Langzeitableitungen (im Rahmen der Streuung bei unseren Patienten) auf die für die Gesamt-

gruppe beschriebenen Wirkungen von DPH auf den Schlafverlauf Epilepsiekranker unter Langzeitmedikation ergaben.

4.7 Häufigkeit spezifisch epileptischer Potentiale bzw. epileptischer Anfälle in polygraphischen Nachtschlafableitungen Epilepsiekranker unter Langzeitmedikation von DPH

6 der 12 Patienten dieser Untersuchung wiesen in den polygraphischen Nachtschlafableitungen spezifisch epileptische Potentiale auf. Von diesen 6 Patienten hatten 2 außerdem klinische Anfälle während der Untersuchungsnächte. Es galt der Frage nachzugehen, ob die Häufigkeit des Auftretens spezifisch epileptischer Potentiale im Schlaf-EEG und die Verteilung auf bestimmte Schlafstadien sich unter DPH-Langzeitmedikation ändert und ob eine Beziehung zum Therapieerfolg besteht.
Wegen der geringen Anzahl der zur Beantwortung dieser Frage zur Verfügung stehenden Patienten wurde von einer statistischen Auswertung abgesehen und die Ergebnisse deskriptiv behandelt.
Alle Nachtschlafableitungen wurden neben der Schlafstadieneinteilung nach Rechtschaffen und Kales (1968) auf das Auftreten von spezifischen Potentialen hin visuell ausgewertet. Alle epileptischen EEG-Charakteristika wurden einzeln und im Hinblick auf das Auftreten im jeweiligen Schlafstadium und -zyklus notiert. Um eine Änderung der Häufigkeitsverteilung, wie sie sich aus der Veränderung der Absolutzeit des jeweiligen Stadiums in einzelnen Zyklen ergeben könnte, auszuschalten, wurde die Häufigkeit spezifischer Potentiale pro Minute des jeweiligen Stadiums für alle Zyklen und insgesamt innerhalb der konstanten Schlafzeit berechnet. Außerdem wurde die Häufigkeit epileptischer Potentiale pro Minute des Non-REM-Schlafes zusammengefaßt. Diesbezügliche Daten sind in den Tabellen 7-12 aufgeführt. In den Abbildungen 6 und 7

ist die Häufigkeit spezifischer Potentiale pro Minute getrennt für REM- und Non-REM-Schlaf unter den 3 Schlafbedingungen der Untersuchung (vor Behandlung, nach 6-10 wöchiger und nach durchschnittlich 9-monatiger DPH-Medikation) graphisch dargestellt.
Alle Patienten, die in den Basisableitungen spezifisch epileptische Entladungen zeigten, hatten dies auch in unterschiedlicher Ausprägung in den folgenden Nächten unter DPH-Medikation. Umgekehrt waren, sofern in den Basisnächten keine epileptischen Potentiale auftraten, auch die folgenden Schlafableitungen unter DPH-Gabe frei von epileptischen Entladungen.
Alle 3 Patienten mit generalisierten Epilepsien (siehe Tabelle 1) wiesen in den Untersuchungsnächten spezifisch epileptische Potentiale auf (Pat.Nr. 13, 23 und 33). Von den 8 Patienten mit fokalen Epilepsien war dies bei 3 Patienten der Fall (Pat.Nr. 35, 37 und 39). Im Wach-EEG hatten 2 Patienten mit generalisierten Epilepsien (Pat.Nr. 13 und 23) und nur 1 Patient mit fokaler Epilepsie (Pat.Nr. 12) spezifische Potentiale (siehe Abschnitt 3.2). Anfälle während der Schlafableitungen traten bei Pat.Nr. 35 während der Basis- und bei Pat.Nr. 39 während der Basis- und Steady-State-Nacht auf.
Im folgenden wird für die 6 Patienten, die in den Nachtschlafableitungen spezifische Potentiale aufwiesen, der Schlafverlauf, die Häufigkeit epileptischer Entladungen in den verschiedenen Stadien des Schlafes und die Veränderung unter DPH-Langzeitmedikation beschrieben.

Pat.Nr. 13: Einige globale Schlafparameter sind in der Tabelle 13 (Anhang) aufgeführt. Der Schlafverlauf vor Behandlung, nach 6-10 wöchiger und nach DPH-Langzeitmedikation geht aus der Abbildung 12 (Anhang) hervor. Die Häufigkeit spezifischer Potentiale pro Minute ist in der Tabelle 7 und Abbildung 6 zusammengestellt.

Der Schlafverlauf vor Behandlung ist durch einen relativ geringen Tiefschlafanteil zugunsten von Stadium 1 und 2 gekennzeichnet. In der Abbildung 12 sieht man die Zunahme des Tiefschlafes und Abnahme flacher Schlafstadien im 2. und 3. Zyklus unter 6-10 wöchiger DPH-Medikation. Zur Langzeitableitung bildet sich dieser Effekt weitgehend wieder zurück, was dem Verhalten der Gesamtgruppe entspricht. Der Wachanteil ist unter allen 3 Schlafbedingungen relativ hoch, vor allem in der Steady-State-Nacht.
In der Basisnacht traten nur im 1. Zyklus in den Stadien 1 und 2 und hauptsächlich während Wachzeiten sharp-waves und sharp-slow-waves rechts temporal und beidseits temporal isolierte spikes auf. Zur Steady-State-Nacht nahm die Häufigkeit pro Minute im Non-REM-Schlaf auf das Doppelte zu, wobei zusätzlich im 2. Zyklus und im Stadium 3 epileptische Entladungen auftraten, vor allem aber im 1. und 2. Zyklus eine Zunahme zu verzeichnen war.
Unter Langzeitmedikation von DPH waren, wie in Basis- und Steady-State-Nacht, im REM-Schlaf keine epileptischen Potentiale zu sehen. Abortive spike-waves traten nur im 1. Zyklus in den Stadien 2 und 3 auf. Pro Minute nahm die Häufigkeit der Entladungen im Non-REM-Schlaf auf ungefähr die Hälfte der Basisnacht ab. Mit 0,013 spezifischen Potentialen pro Minute in der Basis- und 0,007 in der Langzeitnacht lag die Häufigkeit im Vergleich zu den anderen Patienten am niedrigsten (siehe Abbildung 6).
Vorwiegend in den flachen Schlafstadien und im Wachen nach dem Einschlafen zu Beginn der Nacht im Non-REM-Schlaf auftretende epileptische Potentiale nahmen zur Steady-State-Nacht auf das Doppelte zu und unter DPH-Langzeitmedikation ungefähr auf die Hälfte vor Behandlung ab. Dieser Patient war unter DPH-Langzeitmedikation anfallsfrei.

Pat.Nr. 23: Der Schlafverlauf ist der Abbildung 14 (Anhang) und einige globale Schlafparameter der Tabelle 13 (Anhang)

zu entnehmen. Die Häufigkeit spezifischer Potentiale ist in der Tabelle 8 und Abbildung 6 aufgeführt.
Der unbehandelte Schlaf wies einen relativ hohen Tiefschlafanteil auf. Wie in der Gesamtgruppe nahmen in der Steady-State-Nacht die prozentualen Anteile der flachen Schlafstadien 1 und 2 zugunsten der Tiefschlafstadien 3 und 4 ab und glichen sich unter DPH-Langzeitmedikation wieder weitgehend den Werten vor Behandlung an.
Vor Behandlung traten in allen 4 Schlafzyklen, bevorzugt in den ersten beiden, isolierte spikes und spike-waves jeweils links temporal auf. Am häufigsten war das Auftreten in den Tiefschlafstadien 3 und 4, wodurch sich die Verteilung über den Schlaf mit Betonung der ersten Nachthälfte ergab. Im Stadium 2 und Stadium REM traten die spikes und spike-waves etwa gleich häufig auf, im Non-REM-Schlaf ungefähr doppelt so oft, wie im REM-Schlaf.
Zur Steady-State-Nacht waren im Tiefschlaf keine epileptischen Entladungen mehr zu finden, so daß der physiologischen Tiefschlafverteilung entsprechend vor allem in der ersten Nachthälfte die Häufigkeit spezifischer Potentiale abnahm. Im Stadium 2 waren weniger epileptische Entladungen zu finden. Im REM-Schlaf dagegen nahm die Häufigkeit etwas zu. Der physiologischen REM-Zunahme in der zweiten Nachthälfte folgend war der Zuwachs im 3. und 4. Zyklus zu finden.
Unter Langzeitmedikation von DPH traten im Non-REM-Schlaf fast gar keine epileptischen Entladungen mehr auf. Einige wenige isolierte spikes waren im Stadium 2 zu Beginn und gegen Ende der Nacht zu beobachten. Im REM-Schlaf war nur noch im 5. Zyklus kurz vor dem Aufwachen epileptische Aktivität zu sehen.
Zusammenfassend ist festzustellen, daß vor Behandlung vor allem im Tiefschlaf und seltener im REM-Schlaf epileptische Potentiale auftraten. Während im Non-REM-Schlaf bereits zur Steady-State-Nacht und noch ausgeprägter zur Langzeitnacht spezifische Potentiale unter einer Medikation von DPH selte-

ner wurden, war dies im REM-Schlaf erst zur Langzeitnacht der Fall (siehe Abbildung 6). Unter DPH-Langzeitbehandlung war dieser Patient anfallsfrei.

Pat.Nr. 33: In der Tabelle 13 (Anhang) sind einige globale Schlafparameter aufgeführt. Eine graphische Darstellung des Schlafverlaufes bietet die Abbildung 16 (Anhang). Die Häufigkeit spezifisch epileptischer Potentiale pro Minute des Non-REM- und REM-Schlafes unter den drei Bedingungen dieser Untersuchung geht aus der Abbildung 6 und der Tabelle 9 hervor.
In ihren prozentualen Anteilen an der konstanten Schlafzeit liegen vor Behandlung der Tief- und der REM-Schlaf über dem Mittel der Gesamtgruppe. Entsprechend niedriger sind die Anteile für die Stadien 1, 2 und Wach. Bezüglich der Veränderungen von Stadium 1 und 2 und gegenläufig für Stadium 3 und 4 verhielt es sich bei diesem Patienten wie in der Gesamtgruppe (siehe Abschnitt 4.2 und 4.3). In der ersten Nachthälfte traten unter DPH-Langzeitmedikation deutlich weniger Körperbewegungen auf, als in der Basis- und Steady-State-Nacht.
Mit Betonung des 1. Zyklus sind im Non-REM-Schlaf in allen 5 Zyklen, im Stadium 1 am deutlichsten und im Stadium 4 am wenigsten ausgeprägt, isolierte spikes, bispikes und polyspikes zufinden. (Die polyspikes wurden in ihren einzelnen Anteilen notiert.) Während Wachzeiten nach dem Einschlafen und Körperbewegungen traten pro Minute des Stadiums gerechnet die meisten spikes auf. Wegen des geringen absoluten Anteils dieser Stadien fiel dies allerdings über die ganze Ableitungsnacht betrachtet nicht ins Gewicht.
Ohne wesentliche Veränderung der Verteilung blieb zum Steady-State die Häufigkeit der beobachteten spikes, bispikes und polyspikes im Non-REM-Schlaf gleich. Im REM-Schlaf fand ein Zuwachs um das Dreifache statt. Während

Wachzeiten und Körperbewegungen waren keine spezifischen Potentiale mehr zu sehen.
Unter Langzeitmedikation von DPH nahmen die epileptischen Entladungen im Non-REM-Schlaf um etwa die Hälfte ab. Die Reduktion betraf vor allem die mittleren Zyklen. Die Abnahme im REM-Schlaf war wesentlich geringer und bezog sich hauptsächlich auf die zweite Nachthälfte.
Eine Abnahme epileptischer Entladungen im Schlaf-EEG war im Non-REM-Schlaf erst unter DPH-Langzeitmedikation aufgetreten. Im Vergleich zu den beiden anderen Patienten mit generalisierten Epilepsien (Pat.Nr. 13 und 23) war die Reduktion wesentlich weniger deutlich. Im REM-Schlaf hatte die Häufigkeit spezifischer Potentiale im Vergleich zur Basisnacht zugenommen.
Dieser Patient war nicht anfallsfrei geworden. Unter DPH-Langzeitmedikation traten noch seltene isolierte Impulsiv-Petit mal auf.

Pat.Nr. 35: Einen graphischen Überblick über den Schlafverlauf unter den drei Untersuchungsbedingungen zeigt die Abbildung 17. Globale Schlafparameter sind in der Tabelle 13 aufgeführt.
Die Häufigkeit spezifischer Potentiale pro Minute ist der Tabelle 10 und der Abbildung 7 zu entnehmen.
Der Schlafverlauf vor Behandlung zeichnete sich aus durch einen sehr niedrigen Tiefschlafanteil, wenig REM-Schlaf und hohe prozentuale Anteile für Stadium 2 und vor allem Stadium 1 und Wach.
In jedem der ersten 4 Zyklen trat jeweils im Stadium 2 ein psychomotorischer Anfall auf.

1. Zyklus: Rechts temporal 3,5/sec und langsame Wellen im Wechsel. Anfallsdauer 1 Minute, anschließend kurzes Erwachen.
2. Zyklus: Einleitung mit links temporalen sharp-waves, anschließende Serie von steilen Theta-Delta-Wellen, danach isolierte spikes links und darauffolgendes Erwachen. Anfallsdauer 40 Sekunden. Kurz darauf Beginn von Stadium REM.
3. Zyklus: Elektroenzephalographisch Anfallsablauf wie im 2. Zyklus mit einer Dauer von 80 Sekunden.
4. Zyklus: Einsetzen von rechts temporalen Theta-Delta-Wellen von 3 Minuten Dauer kurz nach dem Ende des REM-Schlafes.

In den darauffolgenden Untersuchungsnächten unter DPH-Medikation traten keine epileptischen Anfälle mehr auf.
Die Veränderungen von Stadium 3 und 4 und gegenläufig für Stadium 1 zur Steady-State-Nacht und deren Rückbildung unter DPH-Langzeitmedikation entsprachen dem Verhalten der Gesamtgruppe. % Stadium 2 blieb weitgehend unbeeinflußt. Der REM-Schlaf stieg zum Steady-State an und blieb über Basiswerten zur Langzeitableitung. Der hohe Wachanteil der Basisnacht nahm in den späteren Nächten ab. Die Häufigkeit spezifischer Potentiale in der Basisnacht lag bei diesem Patieten im Vergleich zu den anderen Patienten am höchsten.
Im Non-REM-Schlaf traten sehr häufig, wechselnd links und rechts temporale und seltener beidseits temporale sharp-waves auf. Die Dichte war am größten im Stadium 3, im REM-Schlaf etwa halb so groß wie im Non-REM-Schlaf insgesamt. Zur Steady-State-Nacht nahmen die epileptischen Entladungen deutlich ab und verschwanden im REM-Schlaf vollständig. Im Stadium 3 nur im 1. Zyklus und im Stadium 2 in allen Zyklen trat nur noch ein Bruchteil von sharp-waves auf.
Unter Langzeitmedikation von DPH blieb der REM-Schlaf frei von spezifischen Potentialen. Im Non-REM-Schlaf waren nur

noch im Stadium 2 in den ersten beiden Zyklen sehr seltene links temporale sharp-waves zu finden.
Bei diesem Patienten nahmen also unter DPH-Medikation epileptische Entladungen während des Nachtschlafes nach einer sehr hohen Dichte in der Basisnacht im Non-REM-Schlaf kontinuierlich sehr deutlich ab und waren im REM-Schlaf in der Steady-State- und Langzeitableitung nicht mehr zu beobachten (siehe Abbildung 7). Unter DPH-Langzeitmedikation war dieser Patient anfallsfrei geworden.

Pat.Nr. 37: In der Tabelle 13 sind globale Schlafparameter aufgeführt. Die Abbildung 18 zeigt den Schlafverlauf der 3 Untersuchungsnächte. In der Tabelle 11 ist die Häufigkeit spezifischer Potentiale pro Minute des jeweiligen Stadiums zusammengestellt.
Der unbehandelte Schlaf hatte in 7 Schlafzyklen einen niedrigen Wachanteil. Die übrigen Schlafparameter waren unauffällig. Die Wirkungen von DPH auf die Schlafstadien 1 und 2 bzw. 3 und 4 zur Steady-State- und Langzeitnacht stimmten mit den Ergebnissen der Gesamtgruppe überein.
In allen Zyklen traten in der Basisnacht rechts temporale sharp-waves auf. Dies hauptsächlich in den Stadien 3 und 4 und deutlich geringer im Stadium 2. Im REM-Schlaf war dies nur im 2. und 3. Zyklus mit wesentlich geringerer Dichte der Fall.
In der Steady-State-Ableitung war eine deutliche Abnahme epileptischer Entladungen im Non-REM-Schlaf zu beobachten. Während in der Basisnacht rechtsseitige sharp-waves auftraten, fand hier ein Seitenwechsel statt. In allen Zyklen waren links temporale sharp-waves zu finden. Im Vergleich zur Basisnacht weniger vor allem im Stadium 2 und ebenfalls deutlich, aber relativ weniger in den Stadien 3 und 4. Der REM-Schlaf war frei von spezifischen Potentialen.
In der Langzeitnacht wurden rechts temporale spikes registriert. Die Häufigkeit spezifischer Potentiale hatte im

Vergleich zur Steady-State-Nacht im Non-REM-Schlaf zugenommen, blieb jedoch noch weit unter dem, was in der Basisnacht zu beobachten war. Im REM-Schlaf waren weiterhin keine epileptischen Entladungen zu sehen.
Es läßt sich also zusammenfassen, daß unter DPH-Medikation eine vor Behandlung bestehende hohe Dichte von spezifischen Potentialen vor allem im Non-REM-Schlaf zur Steady-State-Nacht sich deutlich verringerte und zur Langzeitnacht wieder zunahm. Der REM-Schlaf zeigte unter DPH-Behandlung keine spezifischen Potentiale mehr (siehe Abbildung 7).
Dieser Patient war unter DPH-Langzeitmedikation nicht anfallsfrei geworden und hatte noch psychomotorische Anfälle.

Pat.Nr. 39: Globale Schlafparameter sind der Tabelle 13, der Schlafverlauf der Abbildung 19 und die Häufigkeit spezifischer Potentiale der Tabelle 12 und Abbildung 7 zu entnehmen.
Der unbehandelte Schlaf zeigte einen relativ hohen Wach- und Stadium 1 Anteil. Stadium 4 trat selten auf. Die übrigen Schlafparameter waren unauffällig.
Im 2. und 3. Zyklus traten je ein, und im 4. Zyklus zwei psychomotorische Anfälle auf.

2. Zyklus: Aus dem Stadium REM kurzes Erwachen (20 sec) gefolgt von links betonten 2-3/sec Wellen und anschließender Theta-Delta-Aktivität. Anfallsdauer 20 Sekunden, danach kurz Wach.
3. Zyklus: Wiederum aus Stadium REM kurzes Erwachen (20 sec). Darauf links temporal 2/sec Wellen gefolgt von rhythmischer Theta-Delta-Aktivität. Anfallsdauer 20 Sekunden, danach kurz Wach.
4. Zyklus: Kurz nach dem Ende des vorhergehenden Stadium REM am Anfang des Zyklus kurzes Erwachen aus Stadium 1. Anschließend links betonte 2-3/sec Wellen gefolgt von rhythmischer Theta-Delta-Aktivität.

Anfallsdauer 30 Sekunden mit darauffolgender kurzer Wachphase.
Am Ende des Zyklus aus dem Stadium 2 kurzes Erwachen mit anschließenden 2-3/sec Wellen und darauffolgender rhythmischer Theta-Delta-Aktivität. Anfallsdauer 20 Sekunden, danach kurz Wach.

Während des elektroenzephalographischen Anfallsablaufes imponierten klinisch orale Automatismen in Form von Kauen und Schmatzen.
Entsprechend dem Gesamtgruppenverhalten unter DPH-Medikation nahm zur Steady-State-Nacht der Tiefschlafanteil zu. In der Langzeitableitung war allerdings fast kein Tiefschlaf mehr zu beobachten. Stadium 1 und 2 nahmen in der Steady-State-Nacht ab und hatten in der Langzeitnacht im Vergleich zur Basisableitung deutlich erhöhte prozentuale Anteile. Stadium REM war in der Steady-State-Ableitung vermindert und nahm in der Langzeitnacht wieder zu.
In allen Zyklen waren in der Basisnacht abwechselnd rechts und links temporale, seltener beidseitige sharp-waves und isolierte spikes in allen Schlafstadien zu finden. Die Dichte war am größten in den Stadien 3 und 4 und am niedrigsten im Stadium REM.
Zur Steady-State-Nacht verschwanden epileptische Entladungen vollständig aus den Stadien 3, 4 und REM. Mit geringer Dichte im Vergleich zur Basisnacht waren nur noch im Stadium 1 im 5. Zyklus und im Stadium 2 in allen Zyklen häufiger rechts als links temporale sharp-waves und seltener sharp-slow-waves zu verzeichnen.
Im 3. und 4. Zyklus trat in der Steady-State-Nacht innerhalb der konstanten Schlafzeit jeweils ein psychomotorischer Anfall auf.

3. Zyklus: Aus dem REM-Schlaf heraus 2-3/sec Wellen gefolgt von rhythmischer Theta-Delta-Aktivität von insgesamt 90 Sekunden Dauer, danach 20 Sekunden Wach.
4. Zyklus: Wiederum aus Stadium REM 2-3/sec Wellen und anschließend rhythmische Theta-Delta-Aktivität von insgesamt 100 Sekunden Dauer gefolgt von kurzer Wachphase.

Epileptische Anfälle traten in der Langzeitnacht nicht auf. Die Dichte spezifischer Potentiale im Non-REM-Schlaf der Langzeitnacht nahm im Vergleich zur Steady-State-Nacht um mehr als das Vierfache zu, blieb jedoch unter den Werten der Basisableitung. Die Zunahme betraf hauptsächlich das Stadium 2 und noch deutlicher das Stadium 3. Es waren vorwiegend rechts temporale, seltener links temporale sharp-waves zu sehen. Im REM-Schlaf waren wieder epileptische Entladungen zu beobachten. Die Dichte der rechts betonten sharp-waves lag noch deutlich unter den Basisnachtwerten.
Spezifische Potentiale mit einer hohen Dichte in der Basisnacht nahmen unter DPH-Medikation in der Steady-State-Nacht deutlich ab und waren im Tief- und REM-Schlaf nicht mehr zu beobachten. Unter Langzeitmedikation von DPH traten im Tief- und REM-Schlaf wieder epileptische Entladungen auf, blieben aber unter der Dichte der Basisnacht (siehe Abbildung 7).
Psychomotorische Anfälle traten während der Basis- und Steady-State-Nacht aus Stadium REM oder flachem Schlaf heraus auf. Unter Langzeitmedikation von DPH war dieser Patient nicht anfallsfrei geworden. Etwas seltener als vor Behandlung traten noch psychomotorische Anfälle auf.

Faßt man die deskriptiven Ergebnisse dieses Abschnittes zusammen, so zeigt sich folgendes:
Alle 3 Patienten dieser Untersuchung, die generalisierte Epilepsien hatten, wiesen in den polygraphischen Nachtschlafableitungen spezifische Potentiale auf. Von den 8 Pa-

tienten mit fokalen Epilepsien war dies nur bei 3 Patienten der Fall. Die Patienten, die in der unbehandelten Basisnacht keine epileptischen Entladungen zeigten, hatten auch in den folgenden Untersuchungsnächten unter DPH-Medikation keine epilepsiespezifischen EEG-Charakteristika. Umgekehrt war bei jenen Patienten, die in der Basisnacht spezifische Potentiale hatten, dies auch in den folgenden DPH-Nächten der Fall. Anfälle während des unbehandelten Nachtschlafes traten nur bei 2 der 3 Patienten mit fokalen Epilepsien im flachen- und REM-Schlaf auf (Pat.Nr. 35 und 39). Unter DPH-Behandlung waren bei 1 Patienten (Pat.Nr. 39) in der Steady-State-Nacht noch Anfälle im REM-Schlaf zu beobachten. Unter Langzeitmedikation traten während der Schlafableitungen keine Anfälle mehr auf.

Die Dichte epileptischer Entladungen, pro Minute des REM- und Non-REM-Schlafes gerechnet, war vor Behandlung bei den Patienten mit fokalen Epilepsien höher, als bei den Patienten mit generalisierten Epilepsien (siehe Abbildung 6 und 7). Bei allen Patienten waren vor Behandlung spezifisch epileptische Potentiale pro Minute im Non-REM-Schlaf häufiger, als im REM-Schlaf. Dies war besonders ausgeprägt bei den Patienten mit fokalen Epilepsien der Fall. Bei 2 Patienten mit generalisierten Epilepsien kehrt sich dieses Verhältnis unter Langzeitmedikation von DPH um (Pat.Nr. 23 und 33), bei einem Patienten bereits zum Steady-State-Zeitpunkt und hier wesentlich deutlicher (Pat.Nr. 23). Bei den Patienten mit fokalen Epilepsien waren unter DPH-Behandlung im REM-Schlaf kaum noch epileptische Entladungen zu finden. Während bei den Patienten mit fokalen Epilepsien spezifische Entladungen bevorzugt in den Tiefschlafstadien auftraten, war bei den Patienten mit generalisierten Epilepsien eher eine Häufung in den flachen Schlafstadien zu finden (Ausnahme Pat.Nr. 23). 2 Patienten mit generalisierten Epilepsien hatten während Wachphasen nach dem Einschlafen im unbehandelten Schlaf epileptische Potentiale (Pat.Nr. 13 und 33).

Pat.Nr. 13 zeigte dies auch noch in der Steady-State-Nacht, beide in den darauffolgenden Langzeitableitungen nicht mehr. Patienten mit fokalen Epilepsien hatten während Wachphasen nach dem Einschlafen keine epileptischen Entladungen.
Bei den Patienten, die unter DPH-Langzeitmedikation anfallsfrei geworden waren, sank die Dichte spezifischer Potentiale unter DPH-Medikation wesentlich stärker, als bei den Patienten, die nicht anfallsfrei geworden waren. Dies galt für Patienten mit generalisierten und fokalen Epilepsien. Von der Steady-State- zur Langzeitnacht nahm bei den 2 Patienten mit fokalen Epilepsien, die unter DPH-Langzeitbehandlung noch Anfälle hatten, die Dichte epileptischer Entladungen zu.

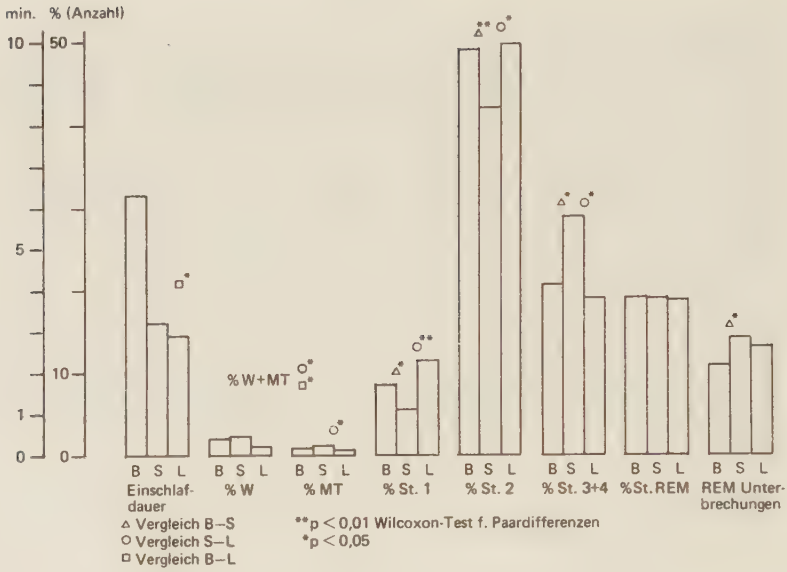


Abb. 4: Schlafparameter vor Behandlung (B), nach 6-10 wöchiger (S) und nach Langzeitmedikation (L) von DPH

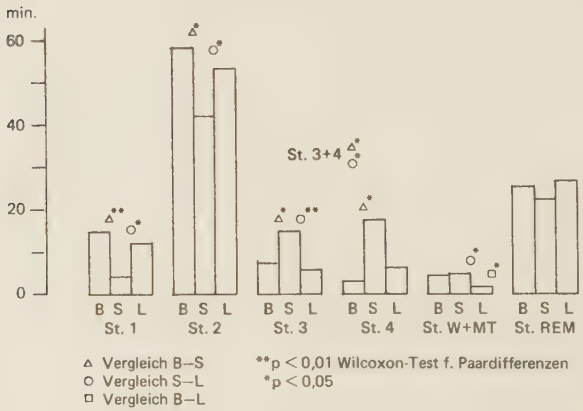


Abb. 5: Schlafstadienverteilung im 3. Schlafzyklus

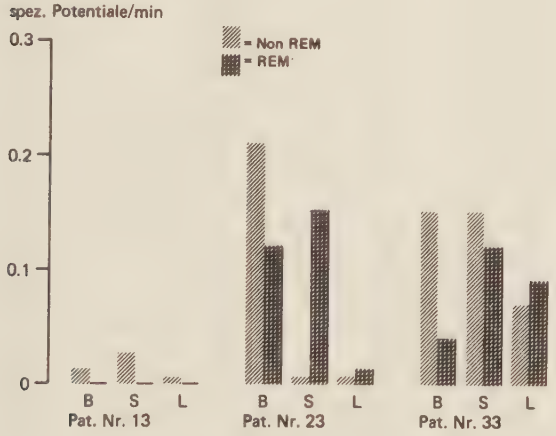


Abb. 6: Häufigkeit spezifisch epileptischer Potentiale im Schlaf bei Patienten mit generalisierten Epilepsien (n=3)

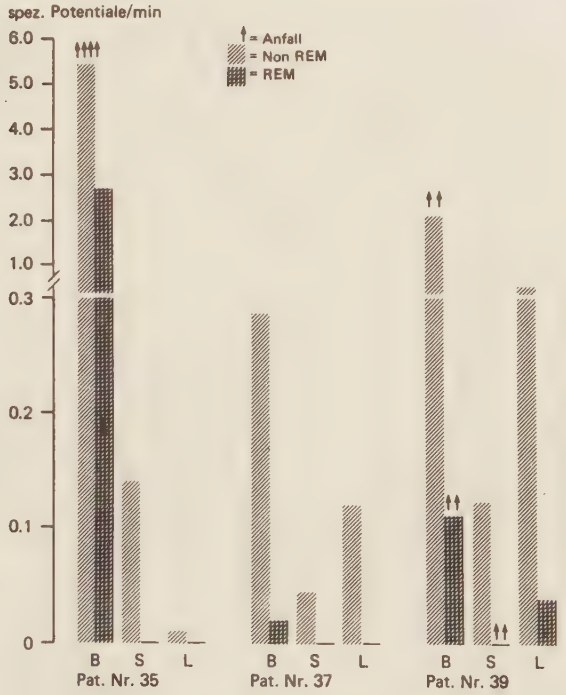


Abb. 7: Häufigkeit spezifisch epileptischer Potentiale im Schlaf bei Patienten mit fokalen Epilepsien (n=3)

Tabelle 3 a : Gruppenbildung in Abhängigkeit von der DPH-Plasmakonzentration nach 6-10 wöchiger DPH-Medikation (Steady-State)

Gruppe 1	Gruppe 2
SK < 19	SK ⩾ 19
n = 7	n = 4
Pat.Nr.: 2,5,12,13,33,35,39	Pat.Nr.: 8,23,31,37
Durchschnittsalter: 30,4 J.	Durchschnittsalter: 25,0 J.
gen. E.: 2	gen. E.: 1
fok. E.: 4	fok. E.: 3
unklass.: E.: 1	
durchschnittl. SK : 10,3	durchschnittl. SK: 26,5

Tabelle 3 b : Gruppenbildung in Abhängigkeit von der DPH-Plasmakonzentration nach durchschnittlich 9-monatiger DPH-Medikation (Langzeit)

Gruppe 3	Gruppe 4
SK < 19	SK ⩾ 19
n = 6	n = 6 (5)
Pat.Nr.: 2,5,12,13,31,39	Pat.Nr.: 8,15,23,33,35,37
Durchschnittsalter: 36,2 J.	Durchschnittsalter: 19,3 (19,2)
gen. E.: 1	gen. E.: 2
fok. E.: 4	fok. E.: 4 (3)
unklass. E.: 1	
durchschnittl. SK (L): 12,0	durchschnittl. SK (L): 24,3 (23,6)
" SK (S): 11,7	" SK (S): (21,6)

Anmerkung:
SK : DPH-Plasmakonzentration in µg/ml
(L): Zum Zeitpunkt der Langzeitschlafableitungen
(S): " " " Steady-State-Schlafableitungen
Die Angaben in Klammern gelten, wenn der Pat.Nr. 15, von dem keine Schlafableitungen zum Steady-State-Zeitpunkt vorliegen, von der jeweiligen Gruppe ausgenommen wird.

Tabelle 3 c : Gruppenbildung in Abhängigkeit vom Therapieerfolg nach durchschnittlich 9-monatiger DPH-Medikation

Gruppe 5	Gruppe 6
Anfallsfrei	Anfälle
n = 8	n = 4 (3)
Pat.Nr.: 2,5,8,12,13,23,31,35	Pat.Nr.: 15,33,37,39
Durchschnittsalter: 29,5 J.	Durchschnittsalter: 24,3 J.(25,7)
gen. E.: 2	gen. E.: 1
fok. E.: 5	fok. E.: 3 (2)
unklass. E.: 1	
durchschnittl. SK (L): 15,6	durchschnittl. SK (L): 23,3 (21,7)
" SK (S): 17,4	" SK (S): (13,0)

Tabelle 3 d : Gruppenbildung in Abhängigkeit von der Behandlungsdauer mit DPH

Gruppe 7	Gruppe 8
Beh.dauer < 9 Monate	Beh.dauer > 9 Monate
n = 7	n = 5 (4)
Pat.Nr.: 8,13,23,31,33,35,39	Pat.Nr.: 2,5,12,15,37
Durchschnittsalter: 27,3 J.	Durchschnittsalter: 28,4 J.(30,5)
gen. E.: 3	
fok. E.: 4	fok. E.: 4 (3)
	unklass. E.: 1
durchschnittl. SK (L): 17,7	durchschnittl. SK (L): 18,8 (16,5)
" SK (S): 12,4	" SK (S): (12,8)

Tabelle 4: Patienten mit generalisierten (n=3), fokalen (n=7) und unklassifizierbaren (n=1) Epilepsien. n=11, Durchschnittsalter 28,5 J., mittl. DPH-Plasmakonzentration nach 6-10 wöchiger Medikation (Steady-State) 16 µg/ml.

a) Globale Schlafparameter vor Behandlung (Basis) und nach 6-10 wöchiger DPH-Medikation (Steady-State)

Parameter	Basis			Steady-State			S.D.
	$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	
Einschlafdauer	6,7	4,4	5,8	3,2	1,3	4,2	
Gesamtschlafzeit	468,0	485,0	53,3	463,2	478,0	76,1	
Konst.Schlafzeit	399,8	393,0	45,3	399,8	393,0	45,3	
Zyklen in konst.S.	4,1	4,3	0,8	4,1	3,7	1,0	
Anzahl W + MT	16,6	18,0	5,0	19,0	18,0	9,8	
Anzahl MT + ma	35,0	30,0	15,7	35,0	39,0	12,3	
% W	2,4	1,2	2,4	2,3	1,0	2,8	
% MT	0,7	0,5	0,7	1,2	0,9	0,6	
% Stadium 1	9,6	8,1	4,0	6,4	7,6	3,3	*
% Stadium 2	48,2	45,3	7,0	44,0	42,2	7,9	**
% Stadium 3 + 4	20,4	20,0	8,4	27,4	29,3	10,3	*
% Stadium REM	18,7	17,1	4,9	18,1	20,0	5,3	

Anmerkungen:

n : Anzahl der Patienten

$\bar{x}$: arithmetisches Mittel

M : Median

S : Standardabweichung

S.D.: Statistisch signifikante Differenz im Wilcoxon Test für Paardifferenzen

* : $p < 0,05$ (Irrtumswahrscheinlichkeit 5% und weniger)

**: $p < 0,01$ (Irrtumswahrscheinlichkeit 1% und weniger)

Einschlafdauer, Gesamtschlafzeit, konstante Schlafzeit und alle strukturellen Schlafparameter außer REM-Unterbrechungen sind in Minuten angegeben.

b) Strukturelle Schlafparameter vor Behandlung (Basis) und nach 6-10 wöchiger DPH-Medikation (Steady-State)

Parameter	Basis			Steady-State			S.D.
	$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	
1.Zyklus	96,0	82,3	46,4	90,5	91,0	27,8	
2. "	92,2	91,5	13,7	113,9	117,3	38,6	*
3. " (n=10)	110,8	111,0	25,5	104,5	102,1	17,3	
4. " (n= 6)	92,2	90,0	22,0	86,5	91,0	12,9	
5. " (n= 2)	83,8	70,0	22,6	89,3	83,5	20,2	
mittl.Zyklusdauer	97,8	95,3	13,8	101,8	101,4	17,8	
St. 1 1.Z.	10,5	10,0	6,5	8,1	6,0	5,6	
" 2.Z.	5,0	3,0	4,1	5,0	4,0	5,3	
" 3.Z.	14,3	13,8	8,3	4,0	2,8	4,3	**
" (n=10) 4.Z.	8,2	7,0	5,4	5,5	3,5	6,8	
" (n= 3) 5.Z.	7,0	10,0	5,5	7,1	4,0	9,2	
St. 2 1.Z.	34,0	25,0	22,4	33,8	33,0	19,3	
" 2.Z.	41,6	36,3	15,4	45,6	36,0	25,7	
" 3.Z.	57,9	52,0	15,5	42,1	39,3	10,4	*
" (n= 9) 4.Z.	42,5	44,0	8,5	47,0	42,3	10,2	
" (n= 3) 5.Z.	49,4	45,0	10,4	41,1	44,3	10,8	
St. 3 1.Z.	16,5	15,0	12,5	16,6	13,0	14,9	
" 2.Z.	12,6	14,0	7,5	18,7	14,0	11,4	
" 3.Z.	7,2	5,3	7,0	14,6	15,0	9,2	*
" (n= 8) 4.Z.	6,9	4,7	6,1	7,4	9,0	5,2	
" (n= 3) 5.Z.	1,4	1,0	1,7	7,7	7,0	7,7	
St. 4 1.Z.	19,4	12,0	21,5	16,7	12,3	17,2	
" 2.Z.	12,8	3,0	18,7	19,5	16,5	20,0	
" 3.Z.	3,1	0,6	6,0	17,1	14,0	15,1	*
" (n= 8) 4.Z.	3,5	0,3	5,4	1,1	0,2	2,8	
" (n= 3) 5.Z.	0,0	0,0	0,0	2,6	0,4	5,2	

Fortsetzung Tabelle 4 b

Parameter		Basis			Steady-State			S.D.
		$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	
St.REM	1.Z.	12,7	9,8	7,7	12,9	9,8	8,8	
"	2.Z.	18,6	20,0	6,7	21,8	24,0	11,4	
"	3.Z.	24,4	24,0	10,0	21,9	23,0	11,5	
" (n= 8)	4.Z.	26,6	19,0	18,1	20,0	15,5	14,7	
" (n= 3)	5.Z.	25,5	24,5	8,4	22,5	21,5	11,4	
Wach	1.Z.	2,2	0,4	4,2	1,7	0,4	3,0	
"	2.Z.	0,9	0,4	1,1	2,2	0,6	4,3	
"	3.Z.	2,8	1,2	3,9	2,8	1,0	6,9	
" (n=10)	4.Z.	4,1	1,3	5,2	0,6	0,3	0,8	*
" (n= 6)	5.Z.	2,3	1,3	3,2	4,0	2,4	9,8	
MT	1.Z.	0,6	0,4	0,9	0,6	0,4	0,8	
"	2.Z.	0,5	0,4	0,7	1,0	0,9	1,0	
"	3.Z	1,7	1,8	1,4	1,5	1,6	1,0	
" (n=10)	4.Z	0,5	0,3	0,7	1,4	1,1	1,4	
" (n= 5)	5.Z.	0,6	0,4	0,7	2,1	1,3	2,0	
St.3-Latenz a	1.Z.	26,7	20,0	14,3	19,0	15,5	9,2	
"	2.Z.	117,6	105,0	52,7	111,8	102,0	35,9	
" (n= 7)	3.Z.	202,1	184,0	37,0	223,4	218,0	61,3	
" (n= 6)	4.Z.	322,2	322,0	52,7	330,7	336,0	48,1	
" (n= 3)	5.Z.	407,0	387,0	63,6	391,8	383,0	67,4	
St.3-Latenz b	2.Z.	21,7	20,0	9,7	21,5	13,3	16,8	
" (n= 7)	3.Z.	34,0	25,5	15,7	22,8	20,0	13,2	
" (n= 6)	4.Z.	28,8	31,0	12,4	29,9	29,8	7,7	
" (n= 3)	5.Z.	30,6	27,0	14,4	22,0	23,0	13,4	
REM-Latenz a	1.Z.	80,8	71,0	38,2	71,6	65,0	24,3	
"	2.Z.	166,4	147,0	51,1	176,8	185,0	48,3	
"	3.Z.	263,3	252,0	50,0	282,0	280,0	51,4	
" (n= 8)	4.Z.	360,0	354,0	55,7	346,6	350,5	42,1	
" (n= 2)	5.Z.	423,8	407,0	52,9	430,2	424,5	58,9	

Fortsetzung Tabelle 4 b

Parameter		Basis			Steady-State			S.D.
		$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	
REM-Latenz b	2.Z.	67,8	69,5	11,4	83,9	84,5	30,9	
"	3.Z.	75,2	69,0	23,0	77,6	80,8	13,4	
" (n= 8)	4.Z.	62,1	63,8	11,3	58,8	55,5	8,1	
" (n= 2)	5.Z.	55,4	54,0	12,1	57,7	53,5	12,7	
AREM-EREM	1.Z.	15,6	10,8	11,1	18,9	15,0	10,9	
"	2.Z.	21,5	22,3	8,4	27,8	30,0	13,0	
"	3.Z.	35,5	30,0	14,8	26,6	24,0	11,6	
" (n= 7)	4.Z.	30,6	24,0	19,4	28,0	37,0	15,6	
" (n= 2)	5.Z.	28,2	25,3	12,4	31,5	36,0	14,4	
REM-Unterbrechungen		11,5	12,7	3,6	18,3	16,0	5,8	*

Tabelle 5: Patienten mit generalisierten (n=3), fokalen (n=7) und unklassifizierbaren (n=1) Epilepsien. n=11, Durchschnittsalter 28,5 J., mittl. DPH-Plasmakonzentration nach 6-10 wöchiger Medikation (Steady-State) 16 µg/ml, nach durchschnittlich 9-monatiger Medikation (Langzeit) 18 µg/ml.

a) Globale Schlafparameter zum Steady-State und nach Langzeitmedikation von DPH

Parameter	Steady-State			Langzeit			S.D.
	$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	
Einschlafdauer	3,2	1,3	4,2	3,1	2,3	2,8	
Gesamtschlafzeit	463,2	478,0	76,1	457,7	447,0	77,6	
Konst.Schlafzeit	399,8	393,0	45,3	399,8	393,0	45,3	
Zyklen in konst.S.	4,1	3,7	1,0	4,2	4,0	1,0	
Anzahl W + MT	19,0	18,0	9,8	12,5	10,7	7,7	
Anzahl MT + ma	35,0	39,0	12,3	38,3	37,3	17,1	
% W	2,3	1,0	2,8	1,3	1,0	1,2	
% MT	1,2	0,9	0,6	0,7	0,6	0,4	*
% Stadium 1	6,4	7,6	3,3	13,3	12,3	7,7	**
% Stadium 2	44,0	42,2	7,9	49,5	50,1	6,3	*
% Stadium 3 + 4	27,4	29,3	10,3	17,5	19,2	10,1	**
% Stadium REM	18,1	20,0	5,3	17,8	18,5	4,8	

b) Strukturelle Schlafparameter zum Steady-State und nach Langzeitmedikation von DPH

Parameter	Steady-State			Langzeit			S.D.
	$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	
1.Zyklus	90,5	91,0	27,8	96,9	86,0	41,5	
2. "	113,9	117,3	38,6	95,1	92,0	28,8	
3. " (n=10)	104,5	102,0	17,3	105,9	108,0	32,6	
4. " (n= 6)	86,5	91,0	12,9	93,9	85,0	39,6	
5. " (n= 4)	89,3	83,5	20,2	76,3	81,0	14,6	
mittl.Zyklusdauer	101,8	101,4	17,8	96,0	100,5	18,9	
St. 1 1.Z.	8,1	6,0	5,6	11,5	10,0	9,4	
" 2.Z.	5,0	4,0	5,3	9,5	7,0	8,2	*
" 3.Z.	4,0	2,8	4,3	11,8	8,8	12,0	*
" (n=10) 4.Z.	5,5	3,5	6,8	15,4	13,0	8,8	**
" (n= 7) 5.Z.	7,1	4,0	9,2	8,4	6,0	6,7	
St. 2 1.Z.	33,8	33,0	19,3	41,3	33,0	22,9	
" 2.Z.	45,6	36,0	25,7	45,3	43,8	16,9	
" 3.Z.	42,1	39,3	10,4	52,0	51,0	11,6	*
" (n= 9) 4.Z.	47,0	42,3	10,2	50,2	37,3	27,3	
" (n= 6) 5.Z.	41,1	44,3	10,8	35,7	36,0	23,3	
St. 3 1.Z.	16,6	13,0	14,9	17,2	20,8	9,8	
" 2.Z.	18,7	14,0	11,4	14,4	15,0	8,5	
" 3.Z.	14,6	15,0	9,2	6,0	4,0	5,6	**
" (n= 8) 4.Z.	7,4	9,0	5,2	4,2	0,3	7,2	
" (n= 4) 5.Z.	7,7	7,0	7,7	0,0	0,0	0,0	
St. 4 1.Z.	16,7	12,3	17,2	17,0	10,0	28,9	
" 2.Z.	19,5	16,5	20,0	6,5	1,0	12,0	
" 3.Z.	17,1	14,0	15,1	6,5	1,0	18,9	
" (n= 8) 4.Z.	1,1	0,2	2,8	0,1	0,1	0,3	
" (n= 4) 5.Z.	2,6	0,4	5,2	0,0	0,0	0,0	

Fortsetzung Tabelle 5 b

Parameter		Steady-State			Langzeit			S.D.
		$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	
St.REM	1.Z.	12,9	9,8	8,8	9,8	7,3	8,6	
"	2.Z.	21,8	24,0	11,4	17,6	17,0	13,0	
"	3.Z.	21,9	23,0	11,5	27,4	32,0	15,0	
" (n= 8)	4.Z.	20,0	15,5	14,7	18,9	17,0	11,2	
" (n= 4)	5.Z.	22,5	21,5	11,4	21,0	20,5	6,3	
Wach	1.Z.	1,7	0,4	3,0	0,5	0,3	0,7	
"	2.Z.	2,2	0,6	4,3	0,7	0,3	1,3	
"	3.Z.	2,8	1,0	6,9	1,0	0,3	1,5	
" (n=10)	4.Z.	0,6	0,3	0,8	0,8	0,6	1,4	
" (n= 5)	5.Z.	4,0	2,4	9,8	2,4	1,0	3,0	
MT	1.Z.	0,6	0,4	0,8	0,5	0,3	0,7	
"	2.Z.	1,0	0,9	1,0	0,6	0,7	0,5	
"	3.Z.	1,6	1,6	1,0	0,7	0,6	0,8	*
" (n=10)	4.Z.	1,4	1,1	1,4	1,6	0,5	3,1	
" (n= 5)	5.Z.	2,1	1,3	2,0	0,7	0,5	0,8	
St.3-Latenz a	1.Z.	19,0	15,5	9,2	25,6	23,5	14,3	
"	2.Z.	111,8	102,0	35,9	123,0	124,0	45,7	
" (n= 8)	3.Z.	223,4	218,0	61,3	220,6	214,0	36,4	
" (n= 1)	4.Z.	330,7	336,0	48,1	324,5	331,0	17,3	
" (n= 0)	5.Z.	391,8	383,0	67,4	-	-	-	
St.3-Latenz b	2.Z.	21,5	13,3	16,8	25,9	24,0	8,5	
" (n= 8)	3.Z.	22,8	20,0	13,2	30,6	32,0	7,6	
" (n= 1)	4.Z.	29,9	29,8	7,7	33,8	26,5	10,1	
" (n= 0)	5.Z.	22,0	23,0	13,4	-	-	-	
REM-Latenz a	1.Z.	71,6	65,0	24,3	84,5	75,0	34,3	
"	2.Z.	176,8	185,0	48,3	170,5	166,0	52,4	
"	3.Z.	282,0	280,0	51,4	258,9	254,0	50,5	
" (n= 8)	4.Z.	346,6	350,5	42,1	363,2	374,0	74,9	
" (n= 4)	5.Z.	430,2	424,5	58,9	402,0	391,5	116,7	

Fortsetzung Tabelle 5 b

Parameter		Steady-State			Langzeit			S.D.
		$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	
REM-Latenz b	2.Z.	83,9	84,5	30,9	69,8	67,0	25,1	
"	3.Z.	77,6	80,8	13,4	66,2	56,3	24,1	
" (n= 8)	4.Z.	58,8	55,5	8,1	64,2	59,0	28,8	
" (n= 4)	5.Z.	57,7	53,5	12,7	50,3	45,5	15,3	
AREM-EREM	1.Z.	18,9	15,0	10,9	12,6	13,0	10,2	
"	2.Z.	27,8	30,0	13,0	21,4	18,0	14,5	
"	3.Z.	26,6	24,0	11,6	38,6	36,8	24,8	
" (n= 7)	4.Z.	28,0	37,0	15,6	29,3	28,0	20,7	
" (n= 4)	5.Z.	31,5	36,0	14,4	25,0	20,5	10,2	
REM-Unterbrechungen		18,3	16,0	5,8	16,2	15,0	7,4	

Tabelle 6: Patienten mit generalisierten (n=3), fokalen (n=8) und unklassifizierbaren (n=1) Epilepsien, n=12, Durchschnittsalter 27,8 J., mittl. DPH-PLasma-konzentration nach durchschnittlich 9-monatiger Medikation (Langzeit) 18 µg/ml.

a) Globale Schlafparameter vor Behandlung (Basis) und nach Langzeitmedikation von DPH

Parameter	Basis			Langzeit			S.D.
	$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	
Einschlafdauer	6,3	4,3	5,7	2,9	2,0	2,7	*
Gesamtschlafzeit	474,3	486,0	55,3	455,8	443,5	74,3	
Konst.Schlafzeit	402,8	396,0	44,3	402,8	396,0	44,3	
Zyklen in konst.S.	4,1	4,1	0,8	4,2	4,0	1,0	
Anzahl W + MT	16,7	18,0	4,8	12,1	10,5	7,5	
Anzahl MT + ma	35,4	30,5	15,0	37,6	37,0	16,5	
% W	2,2	0,9	2,3	1,2	0,9	1,2	
% MT	0,7	0,5	0,7	0,6	0,6	0,4	
% Stadium 1	9,7	8,2	3,8	13,2	12,0	7,3	
% Stadium 2	47,8	43,3	6,8	49,3	49,4	6,1	
% Stadium 3 + 4	21,3	20,1	8,6	17,9	19,3	9,7	
% Stadium REM	18,2	16,8	4,9	17,8	18,4	4,6	

b) Strukturelle Schlafparameter vor Behandlung (Basis) und nach Langzeitmedikation von DPH

Parameter	Basis			Langzeit			S.D.
	$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	
1.Zyklus	95,6	82,5	44,3	95,2	82,0	40,1	
2. "	95,9	92,0	18,4	96,8	92,5	28,0	
3. "	111,8	111,5	24,6	105,3	101,5	31,2	
4. " (n=10)	96,9	90,5	26,7	94,9	85,5	37,5	
5. " (n= 2)	83,8	70,0	22,6	76,3	81,0	14,6	
mittl.Zyklusdauer	100,1	96,1	15,3	96,2	98,8	18,0	
St. 1 1.Z.	10,4	9,5	6,2	10,9	7,5	9,1	
" 2.Z.	5,2	3,5	4,0	9,3	7,5	7,8	
" 3.Z.	14,7	14,5	8,0	11,8	9,0	11,5	
" 4.Z.	9,7	7,5	7,3	15,6	13,5	8,4	*
" (n= 4) 5.Z.	7,0	10,0	5,5	8,4	6,5	6,4	
St. 2 1.Z.	33,2	24,5	21,6	39,8	30,5	22,4	
" 2.Z.	42,5	36,5	15,0	43,8	39,5	17,0	
" 3.Z.	58,6	52,2	14,9	53,3	51,5	11,8	
" 4.Z.	43,2	44,5	8,4	50,6	37,5	26,0	
" (n= 4) 5.Z.	49,4	45,0	10,4	35,4	33,5	21,6	
St. 3 1.Z.	15,3	13,5	12,5	17,7	21,0	9,5	
" 2.Z.	13,7	14,5	8,0	14,7	15,5	8,2	
" 3.Z.	6,7	5,0	6,9	5,5	2,5	5,6	
" (n=11) 4.Z.	7,4	4,5	6,1	3,8	0,3	6,9	
" (n= 2) 5.Z.	1,4	1,0	1,7	0,0	0,0	0,0	
St. 4 1.Z.	22,2	12,5	22,7	16,2	7,5	27,7	
" 2.Z.	14,6	3,5	18,8	9,9	1,5	16,6	
" 3.Z.	2,8	0,5	5,8	6,0	0,9	18,1	
" (n=10) 4.Z.	3,8	0,4	5,2	0,1	0,1	0,3	
" (n= 2) 5.Z.	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	

Fortsetzung Tabelle 6 b

Parameter		Basis			Langzeit			S.D.
		$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	
St.REM	1.Z.	11,8	9,5	8,0	10,5	7,5	8,6	
"	2.Z.	18,4	18,5	6,4	17,3	13,5	12,5	
"	3.Z.	25,1	24,5	9,9	26,7	26,5	14,4	
" (n=10)	4.Z.	28,7	19,5	18,6	20,0	18,0	11,1	
" (n= 2)	5.Z.	25,5	24,5	8,4	21,0	20,5	6,3	
Wach	1.Z.	2,1	0,5	4,0	0,4	0,3	0,7	
"	2.Z.	0,8	0,4	1,1	0,7	0,3	1,2	
"	3.Z.	2,8	1,3	3,7	0,9	0,3	1,5	
"	4.Z.	3,8	1,0	5,1	0,8	0,5	1,4	
" (n= 7)	5.Z.	2,2	1,3	3,0	2,4	1,0	3,0	
MT	1.Z.	0,6	0,4	0,9	0,4	0,3	0,7	
"	2.Z.	0,7	0,5	0,8	0,7	0,8	0,5	
"	3.Z.	1,8	1,8	1,4	0,7	0,5	0,8	*
" (n=11)	4.Z.	0,6	0,4	0,8	1,5	0,7	2,9	
" (n= 5)	5.Z.	0,6	0,4	0,7	0,7	0,5	0,8	
St.3-Latenz a	1.Z.	26,2	21,0	13,7	24,5	23,3	14,0	
"	2.Z.	117,8	105,5	50,2	120,6	104,5	44,4	
" (n= 6)	3.Z.	210,1	186,0	42,1	220,6	214,0	36,5	
" (n= 2)	4.Z.	327,7	324,5	52,6	324,5	331,0	17,3	
" (n= 0)	5.Z.	424,7	394,0	71,5	-	-	-	
St.3-Latenz b	2.Z.	22,3	20,5	9,4	25,3	23,5	8,4	
" (n= 6)	3.Z.	35,3	28,0	15,3	30,6	32,0	7,6	
" (n= 2)	4.Z.	28,5	26,5	11,7	33,8	26,5	10,1	
" (n= 0)	5.Z.	27,7	20,5	14,7	-	-	-	
REM-Latenz a	1.Z.	81,3	71,5	36,5	82,1	69,5	33,8	
"	2.Z.	169,6	147,5	50,0	170,3	167,0	49,9	
"	3.Z.	266,5	252,5	49,0	259,2	255,0	48,2	
" (n=10)	4.Z.	365,4	354,5	56,3	361,6	367,0	70,8	
" (n= 2)	5.Z.	423,8	407,0	52,9	402,0	391,5	116,7	

Fortsetzung Tabelle 6 b

Parameter		Basis			Langzeit			S.D.
		$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	
REM-Latenz b	2.Z.	72,0	75,0	17,7	71,8	67,5	24,8	
"	3.Z.	75,1	67,5	22,0	66,6	56,5	23,1	
" (n=10)	4.Z.	63,1	64,0	11,3	63,6	58,5	27,2	
" (n= 2)	5.Z.	55,4	54,0	12,1	50,3	45,5	15,3	
AREM-EREM	1.Z.	14,4	10,5	11,4	13,3	13,5	10,1	
"	2.Z.	21,7	22,5	8,0	21,4	18,5	13,9	
"	3.Z.	36,7	30,5	14,6	37,7	36,5	23,9	
" (n=10)	4.Z.	34,3	24,5	22,5	31,0	28,5	20,2	
" (n= 2)	5.Z.	28,2	25,3	12,4	25,0	20,5	10,2	
REM-Unterbrechungen		11,7	12,8	3,5	16,1	15,0	7,0	

Tabelle 7 : Spezifisch epileptische Potentiale pro Minute in Basis-, Steady-State- und Langzeitableitung des Pat.Nr. 13 (gen.E. mit AGm)

Basis

Zyklus	1.	2.	3.	4.	insgesamt
St. 1	0,08				0,04
" 2	0,02				0,01
" 3					
" 4					
" REM					
" W	0,15				0,13
MT					

N.REM-Schlaf:0,013
REM-Schlaf: -

Steady-state

Zyklus	1.	2.	3.	4.	insgesamt
St. 1	0,22				0,15
" 2	0,04	0,01			0,02
" 3		0,02			0,02
" 4					
" REM					
" W	0,27				0,12
MT					

N.REM-Schlaf:0,026
REM-Schlaf: -

SK: 15 µg/ml

Langzeit

Zyklus	1.	2.	3.	4.	insgesamt
St. 1					
" 2	0,01				0,005
" 3	0,04				0,02
" 4					
" REM					
" W					
MT					

N.REM-Schlaf:0,007
REM-Schlaf: -

SK: 9 µg/ml

Tabelle 8 : Spezifisch epileptische Potentiale pro Minute in Basis-, Steady-State- und Langzeitableitung des Pat.Nr. 23 (gen.E. mit AGm und Abs)

Basis

Zyklus	1.	2.	3.	4.	insgesamt
St. 1					
" 2	0,06	0,14	0,16	0,1	0,13
" 3	0,23	0,8			0,38
" 4	0,3				0,3
" REM	0,08	0,18	0,08		0,12
" W					
MT					

N.REM-Schlaf: 0,21
REM-Schlaf: 0,12

Steady-state

Zyklus	1.	2.	3.	4.	insgesamt
St. 1					
" 2		0,04		0,02	0,015
" 3					
" 4					
" REM	0,1		0,3	0,08	0,151
" W					
MT					

N.REM-Schlaf: 0,06
REM-Schlaf: 0,15

SK: 22 µg/ml

Langzeit

Zyklus	1.	2.	3.	4.	5.	insges.
St. 1						
" 2	0,06				0,02	0,01
" 3						
" 4						
" REM					0,04	0,013
" W						
MT						

N.REM-Schlaf:0,006
REM-Schlaf:0,013

SK: 23 µg/ml

Tabelle 9 : Spezifisch epileptische Potentiale pro Minute in Basis-, Steady-State- und Langzeitableitung des Pat.Nr. 33 (gen.E. mit AGm und IPm)

Basis

Zyklus	1.	2.	3.	4.	5.	insg.
St. 1	0,75	1,8	0,1	0,3	0,18	0,33
" 2	0,26	0,03	0,06	0,06	0,26	0,12
" 3	0,3			0,14		0,12
" 4	0,05		0,23	0,15		0,06
" REM		0,13			0,09	0,04
" W		1,5				0,75
MT			2,0			0,75

N.REM-Schlaf: 0,15
REM-Schlaf: 0,04

Steady-state

Zyklus	1.	2.	3.	4.	5.	6.	insg.
St. 1	0,43				0,47	0,1	0,21
" 2	0,49	0,03	0,07	0,13	0,23	0,12	0,15
" 3	0,31	0,12	0,4		0,86		0,23
" 4	0,21	0,06	0,07				0,09
" REM		0,11	0,06	0,22	0,01		0,12
" W							
MT							

N.REM: 0,15
REM: 0,12
SK: 7 µg/ml

Langzeit

Zyklus	1.	2.	3.	4.	5.	6.	insg.
St. 1	0,19					0,25	0,05
" 2	0,36		0,02	0,03	0,11		0,08
" 3	0,1						0,04
" 4	0,09						0,09
" REM	0,19	0,06	0,25		0,03		0,09
" W							
MT							

N.REM: 0,07
REM: 0,09
SK: 23 µg/ml

Tabelle 10 : Spezifisch epileptische Potentiale pro Minute in Basis-, Steady-State- und Langzeitableitung des Pat.Nr. 35 (fok.E. mit Gm und pm Anf)

Basis

Zyklus	1.	2.	3.	4.	insges.
St. 1	2,02	1,03	1,61	1,81	1,63
" 2	4,19*	4,09*	5,97*	8,86*	5,8
" 3	9,9	18,01	14,3	15,0	11,6
" 4					
" REM	1,07	3,94	2,54		2,58
" W					
MT					

N.REM-Schlaf: 5,37
REM-Schlaf: 2,6

Steady-state

Zyklus	1.	2.	3.	4.	insges.
St. 1					
" 2	0,13	0,32	0,17	0,03	0,18
" 3	0,08				0,06
" 4					
" REM					
" W					
MT					

N.REM-Schlaf: 0,14
REM-Schlaf: -

SK: 15 µg/ml

Langzeit

Zyklus	1.	2.	3.	4.	insges.
St. 1					
" 2	0,02	0,01			0,013
" 3					
" 4					
" REM					
" W					
MT					

N.REM-Schlaf:0,009
REM-Schlaf: -

SK: 19 µg/ml

Anmerkung: * = Anfall

Tabelle 11 : Spezifisch epileptische Potentiale pro Minute in Basis-, Steady-State- und Langzeitableitung des Pat.Nr. 37 (fok.E. mit pm Anf)

Basis

Zyklus	1.	2.	3.	4.	5.	6.	insg.
St. 1							
" 2	0,52			0,13	0,24	0,32	0,15
" 3	0,75	0,6		1,16		0,75	0,8
" 4	0,15	1,35		1,94			0,65
" REM		0,04	0,05				0,018
" W							
MT							

N.REM:0,286
REM:0,018

Steady-state

Zyklus	1.	2.	3.	4.	insgesamt
St. 1					
" 2				0,02	0,005
" 3	0,22	0,25	0,23		0,18
" 4		0,09	0,08		0,06
" REM					
" W					
MT					

N.REM-Schlaf:0,044
REM-Schlaf: -

SK: 24 µg/ml

Langzeit

Zyklus	1.	2.	3.	4.	insgesamt
St. 1					
" 2	0,04	0,05	0,01	0,08	0,05
" 3	0,14	0,26	0,42	0,6	0,33
" 4	0,19	0,32	0,44		0,29
" REM					
" W					
MT					

N.REM-Schlaf:0,119
REM-Schlaf: -

SK: 28 µg/ml

Tabelle 12 : Spezifisch epileptische Potentiale pro Minute in Basis-, Steady-State- und Langzeitableitung des Pat.Nr. 39 (fok.E. mit pm Anf)

Basis

Zyklus	1.	2.	3.	4.	5.	insg.
St. 1	1,01	0,21	0,32	0,06*	0,5	0,46
" 2	2,48	1,04	0,75	2,42*	0,25	1,47
" 3	4,38	3,56	5,87	4,5		4,41
" 4	7,2	7,8				7,35
" REM	0,1	0,09*	0,12*	0,1		0,11
" W						
MT						

Non-REM: 2,093
REM: 0,11

Steady-state

Zyklus	1.	2.	3.	4.	5.	insg.
St. 1					0,26	0,16
" 2	0,3	0,13	0,33	0,31	0,09	0,23
" 3						
" 4						
" REM			*	*		
" W						
MT						

Non-REM: 0,123
REM: -

SK: 8 µg/ml

Langzeit

Zyklus	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	insg.
St. 1	0,57	0,31	0,17			0,11		0,11
" 2	0,87	0,89	0,86	0,14	0,24	0,86	0,34	0,67
" 3		1,5	3,0			4,5		2,72
" 4								
" REM	0,27			0,25				0,038
" W								
MT								

SK: 14 µg/ml, Non-REM-Schlaf: 0,526, REM-Schlaf: 0,038

5. Diskussion

Die vorliegende Untersuchung sollte Antwort geben auf die Frage, ob die von Brede (1982) bei Epilepsiekranken unter mehrwöchiger Medikation von DPH beobachteten Schlafveränderungen unter DPH-Langzeitbehandlung bestehen bleiben, sich verstärken oder wieder rückbilden.
Zu prüfen war die damit in Zusammenhang stehende Hypothese, daß die antiepileptische Wirkung von DPH über eine Schlafveränderung vermittelt werde.
Vor der Diskussion der Ergebnisse dieser Untersuchung sollen einige Anmerkungen stehen zur Methodik dieser und anderer Arbeiten über Wirkungen von DPH auf den Schlaf.

5.1 Vergleich der Methoden mit der bisherigen Literatur

5.1.1 Probanden

In dieser Arbeit wurden 12 Patienten mit generalisierten (n=3), fokalen (n=8) und unklassifizierbaren (n=1) Epilepsien mit unterschiedlichen Anfällen, Anfallskombinationen und Anfallssyndromen, darunter 3 Patienten mit Aufwach-Grand mal und 4 Patienten mit Schlaf-Grand mal, untersucht.
Diese Patienten stellen eine Untergruppe des Untersuchungskollektives von Brede (1982) dar, der die Beeinflussung des Schlafes Epilepsiekranker durch DPH und Phenobarbital nach Einstellung auf ein Steady-State untersucht hatte. Es wurden jene 12 Patienten in die vorliegende Untersuchung aufgenommen, von denen Schlafableitungen nach Einstellung auf ein Steady-State für DPH und nach DPH-Langzeitmedikation vorlagen.
Andere Untersucher hatten die schlafverändernden Wirkungen von DPH an gesunden Probanden (Zung 1968, Hartmann 1970, Maxion et al. 1975), an einem Kind mit paroxysmaler Choreo-

athetose (Fukuyama et al. 1979) oder durch Tierexperimente (Cohen et al. 1968) erhoben.
Über Untersuchungen an Epilepsiekranken berichteten Jovanovic (1968 a), Hartmann (1970), Maxion et al. (1975) und Bittner-Manicka (1976).

5.1.2 Intraindividuell vergleichende Beurteilung der Wirkung von DPH auf den Schlaf

Der Schlaf der 12 untersuchten Patienten wurde zunächst unbehandelt abgeleitet. Bis auf 2 Patienten, bei denen eine antiepileptische Medikation allerdings schon Jahre zurücklag, waren alle Patienten zum Untersuchungsbeginn bisher nicht antiepileptisch behandelt worden. Dies hatte den Vorteil, daß die folgenden Schlafableitungen unter DPH-Medikation intraindividuell verglichen werden konnten.
Einige Autoren, die die Wirkungen von DPH auf den Schlaf Epilepsiekranker untersucht hatten, gewannen die Ergebnisse unter Weiterführung der Medikation im Vergleich zu Kontrollgruppen gesunder Probanden, die keine Medikation erhalten hatten (Hartmann 1970, Maxion et al. 1975, Bittner-Manicka 1976).
Jovanovic (1968 a) hatte, um unbehandelte Ausgangsbedingungen für den intraindividuellen Vergleich zu erhalten, bei den untersuchten Epilepsiepatientenn die DPH-Medikation mehrere Tage vor Untersuchungsbeginn abgesetzt. Diese Ausgangsableitungen (Basisnacht) wurden damit, angesichts der Halbwertszeit von DPH (Houghton und Richens 1974), jedoch zu einem Zeitpunkt vorgenommen, an dem Medikamenteeffekte wie auch Reboundphänomene zu erwarten sind, die so keine medikamentös unbeeinflußten Ausgangsbedingungen gewährleisten.

5.1.3 Dauer der Medikation, Dosierung und Kontrolle der Plasmakonzentration von DPH

Die vorliegende Untersuchung befaßte sich mit der Frage möglicher Wirkungsveränderungen hinsichtlich des Schlafverlaufes unter langfristiger DPH-Einnahme. Nach unbehandelter Basisnacht wurde deshalb der Schlaf nach Einstellung auf ein Steady-State für DPH und dann nach Langzeitmedikation nochmals polygraphisch registriert.
Aufgrund der Pharmakokinetik von DPH (siehe Abschnitt 1.5.2) ist bei einer konstanten täglichen Dosis nach 2-3 Wochen mit Steady-State-Plasmakonzentrationen zu rechnen. 6-10 Wochen nach Beginn einer einschleichend dosierten Monotherapie mit DPH wurden die Steady-State-Ableitungen durchgeführt. Nach durchschnittlich 9 Monaten wurden dann die Langzeitableitungen registriert. Jeweils vor den Steady-State- und Langzeitableitungen wurden die DPH-Plasmakonzentrationen mittels der Enzymimmunoassaymethode bestimmt. Bei einigen Patienten wurde auch morgens nach den Schlafableitungen die DPH-Plasmakonzentration bestimmt. Es fanden sich nur geringfügige Unterschiede zu den vor Ableitung ermittelten Serumspiegeln.
In einigen Untersuchungen war DPH gesunden Probanden einmalig (Hartmann 1970, Maxion et al. 1975) oder über 4 Tage (Zung 1968) verabreicht worden und somit nur Initialwirkungen vor Einstellung auf ein Steady-State ermittelt worden. Über Untersuchungen nach langfristiger DPH-Gabe berichteten wenige Autoren. Hartmann (1970), der nach zweijähriger, und Maxion et al. (1975), die nach mindestens 3-monatiger DPH-Medikation den Schlaf Epilepsiekranker untersuchten, konnten keine Aussagen zu Wirkungsveränderungen über die Zeit machen, da sie keinen Vergleich zur Kurzzeitwirkung vornahmen. Ebenso Fukuyama et al. (1979), die vor Behandlung und nach einjähriger DPH-Medikation den Schlaf ableiteten.

Eine Längsschnittuntersuchung mit Schlafableitungen vor Behandlung, nach kurz- und nach langfristiger DPH-Medikation wurde bisher nicht gemacht.
Eine Kontrolle der DPH-Plasmakonzentration erfolgte bisher lediglich in der Kasuistik von Fukuyama et al. (1979), sonst in keiner Untersuchung über die Wirkung von DPH auf den Schlaf.

5.1.4 Bisherige Untersuchungen zur Adaptation des Schlafverlaufes unter längerfristiger Antiepileptikaeinnahme

Wie im Abschnitt 1.6 ausgeführt, muß zur Ermittlung unter chronischer Medikation möglicherweise nachlassender Effekte, der Schlaf nach Langzeitmedikation mit dem Schlaf nach Einstellung auf ein therapeutisches Steady-State und vor Behandlung intraindividuell verglichen werden. Diese Bedingung wird von keiner der bisherigen DPH-Schlafuntersuchungen erfüllt. Die Arbeiten, die die schlafverändernden Effekte von Barbituraten und Benzodiazepinen über einen längstens mehrwöchigen Verlauf einbezogen, überschritten nicht zuverlässig die Phase der Kumulation der untersuchten Substanzen bzw. deren eventuell aktiven Metaboliten. Es gingen somit unkontrollierte pharmakodynamische Parameter in die Untersuchungen ein. Plasmakonzentrationsbestimmungen, die diesbezüglich zuverlässigere Bedingungen schaffen könnten bzw. Änderungen kontrolliert messen würden, sind in allen Arbeiten nicht durchgeführt worden. Somit ist diese Studie unseres Wissens die erste, die die zu fordernden methodischen Bedingungen einer Langzeitschlafuntersuchung von Antiepileptika erfüllt.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Die Wirkung von 6-10 wöchiger DPH-Medikation auf den Schlaf Epilepsiekranker

Hinsichtlich der globalen Schlafparameter ergab sich bei den 12 Patienten, die eine Teilgruppe der 36 Patienten von Brede (1982) darstellen, Übereinstimmung in den Schlafveränderungen von DPH zwischen Basis- und Steady-State-Nächten. Es fand sich ebenfalls eine Abnahme der prozentualen Anteile von Stadium 1 und 2 zugunsten einer Zunahme der Tiefschlafstadien 3 und 4. Lediglich die bei allen 12 Patienten zu beobachtende Einschlafdauerverkürzung erreichte anders als bei Brede (1982) keine statistische Signifikanz.
Abnahme von % Stadium 2 und Zunahme von % Stadium 4 nach einjähriger DPH-Gabe wurden im intraindividuellen Vergleich zum Schlaf vor Behandlung auch von Fukuyama et al. (1979) an einem achtjährigen Jungen mit paroxysmaler Choreoathetose beschrieben.
Bittner-Manicka (1976) hatte ebenfalls an 20 Patienten mit Schlaf-Grand mal, die "zumeist" mit DPH behandelt wurden, im Vergleich zu einer Gruppe etwa gleich alter gesunder Probanden, die keine Medikation erhielten, eine bedeutend längere Dauer der Tiefschlafstadien 3 und 4 beobachtet.
Jovanovic (1968 a) berichtete dagegen von einer Abnahme der tiefen Schlafstadien, die er bei 28 Epilepsiepatienten mit Schlaf-Grand mal nach 3-monatiger Therapie mit 100-400 mg DPH im Vergleich zu den Schlafableitungen der "Basisnächte" feststellte. Dieser Befund ist jedoch wegen der oben diskutierten gravierenden methodischen Einwände mit Vorsicht zu bewerten.
Auch Hartmann (1970) stellte nach ein- und mehrtägiger Gabe von 200-400 mg DPH an gesunden Versuchspersonen eine Abnahme von Stadium 4 fest. Maxion et al. (1975) referierten nach einmaliger Gabe von 200 mg DPH an 10 gesunden Probanden

ebenfalls eine geringe, statistisch nicht signifikante Abnahme des Tiefschlafanteils an der Schlafzeit. Bei 50 Epilepsiekranken, die seit mindestens 3 Monaten 600 mg DPH/d erhalten hatten, zeigte sich keine Veränderung des Nachtschlafes, wobei dieses Ergebnis nicht durch intraindividuellen Vergleich zustande kam, sondern im Vergleich zum unbehandelten Schlaf der Gruppe gesunder Probanden. Zung (1968) beschrieb bei den 10 gesunden Versuchspersonen, die 4 Tage lang 100 mg DPH/d einnahmen, im intraindividuellen Vergleich zum Schlaf vor Medikation eine Zunahme von Stadium B und E (nach Loomis 1937) und Abnahme von Stadium D bei unverändertem Stadium C Anteil.

Ebenfalls in Übereinstimmung mit Brede (1982) blieb in unserer Untersuchung der REM-Schlaf hinsichtlich des prozentualen Anteils an der konstanten Schlafzeit unter 6-10 wöchiger DPH-Medikation unverändert. Es fand sich allerdings bei den 12 Patienten dieser Untersuchung eine statistisch signifikante Zunahme der Unterbrechungen des REM-Schlafes durch zusammenhängende Abschnitte anderer Schlafstadien, Wachzeiten oder Körperbewegungen.

Maxion et al. (1975) beschrieben bei 10 gesunden Versuchspersonen nach einmaliger Gabe von DPH und bei 50 Epilepsiepatienten nach mindestens 3-monatiger DPH-Behandlung ebenfalls keine statistisch signifikanten Veränderungen des REM-Schlafanteils an der Schlafzeit. Der von Hartmann (1970) beschriebene Trend zur Zunahme des REM-Schlafes nach Initialgabe von 200-400 mg DPH und 5-tägiger Gabe von 300 mg DPH/d bei 6 bzw. 3 gesunden Probanden, konnte bei den untersuchten Epilepsiepatienten nach 6-10 wöchiger Behandlung mit 250-400 mg DPH/d nicht bestätigt werden.

Über den Verlauf des Nachtschlafes gaben die strukturellen Schlafparameter Auskunft. Hier zeigte sich, daß die Veränderungen des Non-REM-Schlafes statistisch signifikant nur den 3. Zyklus betrafen. In Übereinstimmung mit Brede (1982) nahmen statistisch signifikant nur im 3. Zyklus Stadium 1 und 2

ab und Stadium 4 zu. Stadium 3 war ebenfalls nur im 3. Zyklus statistisch signifikant erhöht. Demgegenüber fand sich bei dem größeren Kollektiv von Brede (1982) eine Stadium 3-Zunahme auch im 4. und 5. Zyklus, was sich bei unseren Patienten statistisch nicht bestätigen ließ. Dies mag mit der Tatsache zusammenhängen, daß in unserem kleineren Patientenkollektiv nur noch 8 Patienten im 4. Zyklus und 3 Patienten im 5. Zyklus Stadium 3 aufwiesen. Unabhängig vom statistisch gemittelten Gesamtgruppenverhalten zeigt sich in den Abbildungen 8-19, in denen die Schlafverläufe graphisch dargestellt sind, die von Brede (1982) beschriebene Nivellierung der physiologischen Tiefschlafverteilung über den Nachtschlaf mit Maximum zu Beginn und Minimum gegen Ende des Nachtschlafes (Philipson et al. 1980) bei einigen Patienten sehr deutlich (Pat.Nr. 2, 12, 13, 23, 31 und 39).
Eine isolierte Verlängerung des 2. Zyklus ohne Veränderung der REM- und Stadium 3-Latenzen oder der Stadien im 2. Zyklus ist wohl als ein statistisch zufälliges Ergebnis zu werten. Bei unseren Patienten zeigte sich eine statistisch signifikante Abnahme von Wachzeit in Minuten im 4. Zyklus, was beim größeren Patientenkollektiv der Untersuchung von Brede (1982) nicht zu beobachten war. Im graphischen Schlafverlauf der Abbildungen 8-19 kann man sehen, daß dieser statistisch signifikante Effekt vor allem dadurch zustande kommen mag, daß die Patienten Nr. 2, 31 und 35 im 4. Zyklus der Basisnacht deutliche Wachzeiten aufwiesen und unter Steady-State-Bedingungen nach 6-10 wöchiger DPH-Medikation nicht mehr.
Zusammenfassend kann gesagt werden, daß aufgrund der im Abschnitt 5.1 diskutierten methodischen Erwägungen die Ergebnisse der Arbeiten von Zung (1968), Jovanovic (1968 a), Hartmann (1970), Maxion et al. (1975), Bittner-Manicka (1976) und Fukuyama et al. (1979) in ihrer vergleichbaren Aussagefähigkeit eingeschränkt zu werten sind.

5.2.2 Die Wirkung von durchschnittlich 9-monatiger DPH-Medikation auf den Schlaf Epilepsiekranker

Die nach 6-10 wöchiger DPH-Medikation beobachteten Schlafveränderungen entwickelten sich nach durchschnittlich 9-monatiger DPH-Behandlung unterschiedlich. Abnahme der prozentualen Schlafstadienanteile für Stadium 1 und 2 und die Zunahme der Tiefschlafanteile bildeten sich unter Langzeiteinnahme von DPH soweit zurück, daß keine statistisch signifikanten Unterschiede zu den Basisnächten mehr bestanden. Im Vergleich zu unbehandelten Schlafableitungen häufigere Unterbrechungen des REM-Schlafes wurden unter DPH-Langzeitmedikation wieder seltener, blieben aber noch tendenziell ($p < 0,1$) erhöht. Bei allen 12 Patienten hatte sich die Einschlafdauer verkürzt. Unter DPH-Langzeitmedikation verdeutlichte sich dieser Befund und erreichte wieder die statistische Signifikanz, die er in dem größeren Kollektiv von Brede (1982) auch bei der Steady-State-Ableitung hatte. Unter Langzeitmedikation zeigte sich eine statistisch signifikante Abnahme der Summe der prozentualen Anteile von Wach und movement time, die sich im Verlauf der Nacht statistisch signifikant auf den 3. Zyklus beschränkte. Hier war auch movement time in Minuten allein statistisch signifikant verkürzt. Auch Fukuyama et al. (1979) hatten nach 1-jähriger DPH-Medikation im Vergleich zum unbehandelten Schlaf eine Abnahme der Wachzeiten beschrieben.
Unsere Ergebnisse stehen wieder im Gegensatz zu dem, was Jovanovic (1968 a) anhand seiner methodisch problematischen Schlafuntersuchung an 28 Patienten mit Schlaf-Grand mal berichtete. Er fand nach 9-monatiger, im Vergleich zum Schlaf nach 3-monatiger DPH-Medikation, alle Effekte, wie Einschlafdauerverlängerung, Abnahme der Tiefschlafstadien, Zunahme flacher Schlaftstadien, häufigeres Erwachen und Zunahme der Körperbewegungen verstärkt. Nach 9 Monaten seien die beschriebenen Schlafveränderungen so ausgeprägt, daß im Ver-

gleich zum Schlaf unbehandelter gesunder Versuchspersonen von einem "Schlafdefizit" gesprochen werden könne. Der unbehandelte Schlaf unterschied sich jedoch in dem Sinn, daß Jovanovic (1968 a) bei Patienten mit Aufwach-Grand mal und jenen mit Schlaf-Grand mal einen diametral gegensätzlichen Schlafverlauf beschrieb, der bei den Patienten mit Schlaf-Grand mal als "Schlafüberschuß" (rasches Einschlafen, frühes Erreichen und längeres Verweilen in Tiefschlafstadien, wenig Wachzeiten und Körperbewegungen) bezeichnet wurde.
Dies war durch Danninger (1982) an 43 Patienten mit generalisierten (n=19), fokalen (n=21) und unklassifizierbaren (n=3) Epilepsien, zu denen auch die Patienten dieser Untersuchung gehörten, nicht zu bestätigen. Es fand sich kein Unterschied im Schlafverlauf zwischen Patienten mit generalisierten und fokalen Epilepsien, sofern die photosensiblen Patienten, die mehr Tiefschlaf aufwiesen, vom Vergleich ausgenommen wurden.
Andere Autoren, die den Schlaf unter längerfristiger DPH-Gabe untersuchten, äußerten sich nicht zu der Frage möglicher Wirkungsverluste oder Verstärkungen, da sie keinen Vergleich zwischen kurz- und längerfristiger Behandlung durchführten (Hartmann 1970, Maxion et al. 1975 und Fukuyama et al. 1979).
Für Barbiturate werden in der Literatur Wirkungsverluste unter mehrtägiger bis mehrwöchiger Medikation mitgeteilt. Rückbildungen anfänglicher Einschlafdauerverkürzung und Gesamtschlafverlängerung unter 200 mg Amylobarbital/d innerhalb von wenigen Tagen bei gesunden Probanden (Evans et al. 1968) und Nachlassen der Einschlafdauerverkürzung und Wachzeitabnahme unter 100 mg Phenobarbital innerhalb von 4 Wochen (Kales et al. 1975) wurden berichtet. Abnahme des prozentualen Tiefschlafanteils an der Schlafzeit wurde von Kales et al. (1975 und 1976 a) für 100 mg Pentobarbital und 100 mg Secobarbital bei Patienten mit Schlafstörungen gefunden. Diese Tiefschlafabnahme bildete sich unter mehrwöchiger

Gabe wieder zurück auf Basiswerte, wie auch die Zunahme von % Stadium 2. Wirkungsverluste unter mehrwöchiger Gabe von Amylo-, Seco- oder Pentobarbital bezüglich anfänglicher REM-Reduktion wurden ebenfalls beschrieben (Oswald und Priest 1965, Evans et al. 1968 und Kales et al. 1975 und 1976 a) an Patienten mit Schlafstörungen bzw. gesunden Probanden.

Die Ergebnisse hinsichtlich nachlassender Wirkungen auf den Schlaf unter längerfristiger Benzodiazepinmedikation sind unterschiedlicher. Hartmann und Cravens (1973) fanden an 16 gesunden Versuchspersonen unter Chlordiazepoxidgabe anfängliche Gesamtschlafdauerverlängerung, Einschlafverkürzung und Wachzeitabnahme. Unter mehrwöchiger Medikation bildeten sich die Effekte wieder zurück. Gath et al. (1983) beschrieben ebenfalls Nachlassen anfänglicher Einschlafdauerverkürzung bei gesunden Probanden innerhalb von mehreren Wochen unter kontinuierlicher Medikation von Midazolam. Über Wochen anhaltende Einschlafdauerverkürzung, Gesamtschlafzunahme und Wachzeitenabnahme beobachteten Kales et al. (1975 und 1976 b) an Patienten mit Schlafstörungen unter 30 mg Flurazepam/d und Mitler et al. (1979) an ebenfalls schlafgestörten Patienten unter 15-30 mg Temazepam/d. Daß eine Tiefschlafabnahme erst nach mehreren Wochen auftrat bzw. sich verdeutlichte, wurde für Chlordiazepoxid von Hartmann und Cravens (1973), für Temazapam von Mitler et al. (1979) und für Midazolam von Gath et al. (1983) beschrieben.

Der Vergleich der Untersuchungen über Langzeiteffekte von Barbituraten und Benzodiazepinen auf den Schlaf mit unseren Ergebnissen wirft methodische Probleme auf. In allen Arbeiten wurden gesunde Versuchspersonen oder Patienten mit Schlafstörungen untersucht, meist nur wenige grobe Schlafparameter berücksichtigt und nicht über mehrere Monate untersucht. Mehrwöchige Untersuchungszeiträume galten als Langzeitstudien. In keiner Untersuchung wurden Plasmakonzentrationen bestimmt (siehe Abschnitt 5.1.4).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß bei den untersuchten 12 Epilepsiepatienten nach Langzeitmedikation von DPH die Veränderungen des Non-REM-Schlafes nach mehrwöchiger Behandlung nicht mehr bestanden. Die unter Langzeitmedikation verdeutlichte Einschlafverkürzung bzw. neu hinzugekommenen Wirkungen, wie Abnahme der Wachzeit und Körperbewegungen können als hypnotische Wirkungen verstanden werden. Worauf die verzögerte Wirkung beruht, ist unklar. Pharmakodynamisch läßt sie sich nicht erklären.
Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß ein dem DPH chemisch sehr verwandtes Präparat, das Phenyläthylhydantoin, unter dem Handelsnamen Nirvanol^{R} vor Jahrzehnten als Hypnotikum in Gebrauch war. Damals wurden auch erste Berichte über dessen antiepileptische Wirkung veröffentlicht (Pensky 1919 und von Klebelsberg 1921), die jedoch bald in Vergessenheit gerieten, da man das Präparat wegen der ihm zur Last gelegten Toxizität bald nicht mehr verwendete.

5.2.3 Beziehungen zwischen DPH-Plasmakonzentration und Schlafveränderungen Epilepsiekranker unter DPH-Medikation

Es interessierte uns, ob die unter längerfristiger DPH-Medikation bei Epilepsiekranken zu beobachtenden Veränderungen des Schlafes eine Beziehung zur Höhe der DPH-Plasmakonzentrationen zeigten. Aus therapeutischen und klinischen Erwägungen wurde DPH bei jedem Patienten individuell dosiert und Anfallsfreiheit angestrebt. Im Mittel lag der DPH-Serumspiegel zum Zeitpunkt der Steady-State-Nächte bei 16 µg/ml und zum Zeitpunkt der Langzeitableitungen bei 18 µg/ml. Von den meisten Autoren wird als therapeutischer Bereich 10-20 µg/ml angegeben (Kutt und McDowell 1968, Reynolds et al. 1976, Eadie and Tyrer 1980 und Kutt 1982). Diesen Bereich unterschritten zum Steady-State-Zeitpunkt 4 Patienten (Pat.Nr. 2, 12, 33 und 39) und zum Zeitpunkt der Langzeitableitungen 1

Patient (Pat.Nr. 13). Oberhalb 20 µg/ml liegende DPH-Plasmakonzentrationen fanden sich zum Zeitpunkt der Steady-State-Ableitungen bei 3 Patienten (Pat.Nr. 8, 23 und 37) und bei 5 zum Zeitpunkt der Langzeitableitungen (Pat.Nr. 8, 15, 23, 33 und 37).

Zwischen Basis- und Steady-State-Ableitungen ergab sich im Vergleich zwischen Patientengruppen mit hohen ($\geq$ 19) und niedrigen ($<$ 19) DPH-Plasmakonzentrationen eine statistisch signifikant ausgeprägtere Abnahme von % Stadium 2 bei hohen DPH-Serumspiegeln. Dies war die einzige in Beziehung zum Serumspiegel zu setzende Wirkung von DPH auf den Schlaf Epilepsiekranker, sofern man die Veränderungen betrachtete, die die Gesamtgruppe nach 6-10 wöchiger DPH-Medikation betrafen. Gegenläufige Veränderungen von Anfang REM bis Ende REM im 4. Zyklus und Dauer des 4. Zyklus im Korrelation zum Serumspiegel bezogen sich auf nur 4 bzw. 3 Patienten, was die Aussagekraft des Ergebnisses erheblich einschränkt. Abnahme von movement time im 1. Zyklus bei hohen und Zunahme bei niedrigen DPH-Spiegeln steht im Gegensatz zum Ergebnis der Gesamtgruppe. Hier erfuhr movement time im 1. Zyklus keine statistisch signifikante Änderung und % movement time nahm statistisch tendenziell ($p < 0,1$) zu.

So kann man zusammenfassend sagen, daß lediglich die Abnahme von % Stadium 2 unter 6-10 wöchiger DPH-Medikation mit dem DPH-Serumspiegel korrelierte.

Unter Langzeitmedikation von DPH fand sich im Vergleich zu den Steady-State-Ableitungen nur für Stadium 3 im 3. Zyklus eine Beziehung zum Serumspiegel, was die schlafverändernden DPH-Wirkungen der Gesamtgruppe angeht.

Verglich man die Schlafparameter der Langzeitnächte mit dem Schlaf vor Behandlung, so war bei hohen DPH-Serumspiegeln Stadium 3 und 4 in Minuten im 4. Zyklus stark gesunken und bei niedrigen Spiegeln unverändert. Hier muß berücksichtigt werden, daß die Ausgangswerte der Basisnächte für Stadium 3 und 4 in den beiden Gruppen mit hohen und niedrigen DPH-Se-

rumspiegeln um über 100 % divergierten. Das Scattergramm 9 zeigt, daß Stadium 3 und 4 in Minuten im 4. Zyklus bei hohen Spiegeln von der Basis- zur Langzeitnacht deutlich abnahm. Das Durchschnittsalter der Patienten der Gruppe mit hohen DPH-Spiegeln lag bei 19, in der Patientengruppe mit niedrigen DPH-Spiegeln bei 36 Jahren, was den Gruppenvergleich beeinträchtigt. Danninger (1982) fand bei Epilepsiekranken (unser Kollektiv stellte eine Teilgruppe dieser Patienten dar) mit zunehmendem Alter Abnahme der prozentualen Tiefschlafanteile, was von Feinberg (1969), Williams et al. (1972 und 1974) und Brézinová (1975) an Gesunden ebenfalls beschrieben wurde. Die Differenz der intraindividuellen DPH-Plasmakonzentrationen in Korrelation zur Differenz der Schlafparameter zwischen Langzeit- und Steady-State-Nächten brachte kein verwertbares Ergebnis. Durch 2 "Ausbrecher" sind die Schlafveränderungen in den Scattergrammen 10-17 zwar statistisch signifikant, die restlichen Patienten zeigten jedoch keine Korrelationen.
Zusammenfassend läßt sich somit sagen, daß in dieser Untersuchung für % Stadium 2 und Stadium 3 im 3. Zyklus Anzeichen, jedoch keine eindeutigen Beziehungen zwischen Höhe der DPH-Plasmakonzentration und Wirkung von DPH auf den Schlaf Epilepsiekranker zu finden waren. Dies mag sich erklären mit der von Wolf et al. (1984) am Patientenkollektiv von Brede (1982) hinsichtlich der unerwartet geringfügigen DPH-serumspiegelabhängigen Wirkungen auf den Schlaf Epilepsiekranker mitgeteilten Erwägung, daß die DPH-Plasmakonzentration bei den untersuchten Patienten mit individuell klinisch-therapeutischen Erfordernissen und dem unterschiedlichen Ansprechen und der Verträglichkeit von DPH zusammenhängt. Tatsächlich hatten von den 4 Patienten dieser Untersuchung, die unter DPH-Langzeitmedikation nicht anfallsfrei geworden waren, 3 Patienten mit die höchsten DPH-Plasmakonzentrationen der Gesamtgruppe. Zu berücksichtigen ist außerdem, daß die Medikation unter dem Ziel der Anfallsfreiheit erfolgte und da-

durch individuell subtherapeutische DPH-Plasmakonzentrationen nicht auftraten. Möglicherweise würde eine größere Streuung der DPH-Plasmakonzentrationen ein anderes Ergebnis bringen. Des weiteren wurde in der vorliegenden Untersuchung ein Vergleich der schlafverändernden Wirkung von DPH zwischen Patienten mit unterschiedlichen Anfällen, Anfallssyndromen und Epilepsieklassifikationen wegen der geringen Patientenzahl nicht durchgeführt. Möglicherweise dadurch bewirkte unterschiedliche vom DPH-Serumspiegel abhängige Schlafveränderungen konnten somit nicht berücksichtigt werden.

5.2.4 Beziehung zwischen Wirkung von DPH auf den Schlafverlauf Epilepsiekranker und Therapieerfolg

Die Frage, ob bei Patienten, die unter DPH-Langzeitmedikation anfallsfrei wurden, der Schlaf in unterschiedlicher Weise verändert war als bei den Patienten, die nicht anfallsfrei wurden, ist besonders interessant im Hinblick auf die Hypothese, daß die antiepileptische Wirkung über eine Schlafveränderung vermittelt werde. In unserer Untersuchung ergaben sich im Vergleich der Gruppen von Patienten mit (n=8) oder ohne (n=4) Anfallsfreiheit unter DPH-Langzeitmedikation keine statistisch signifikanten Unterschiede im Schlafverlauf.
Zusammen mit unserem Ergebnis, daß die nach 6-10 wöchiger DPH-Medikation zu beobachtenden Schlafveränderungen sich unter Langzeitbehandlung weitgehend zurückbildeten (siehe Abschnitt 4.3), die antiepileptische Wirksamkeit jedoch unverändert anhielt, erscheint eine über die Schlafbeeinflussung vermittelte antiepileptische Wirkung eher unwahrscheinlich. Jovanovic (1968 a), Hartmann (1970) und Maxion et al. (1975), die den Schlaf Epilepsiekranker unter DPH-Medikation untersuchten, machten keine Aussagen über schlafverändernde Wirkungen von DPH in Beziehung zum Therapieerfolg.

5.2.5 Beziehung zwischen Wirkung von DPH auf den Schlafverlauf Epilepsiekranker und Dauer der Langzeitmedikation

Es wurde untersucht, ob die Dauer der Langzeitmedikation von DPH, definiert als der Abstand zwischen Steady-State- und Langzeitableitungen, einen Einfluß hatte auf die in der Gesamtgruppe zu beobachtenden Rückbildungen der anfänglichen Veränderungen des Non-REM-Schlafes und Verdeutlichung der Einschlafdauerverkürzung bzw. erst unter Langzeitmedikation zu findenden Abnahme von % Wach und movement time. Hierzu wurde der Schlaf der 7 Patienten, die weniger als 9 Monate nach den Steady-State-Nächten unter DPH-Medikation abgeleitet wurden, mit dem Schlaf der 5 Patienten verglichen, bei denen der Abstand zwischen Steady-State- und Langzeitnächten mehr als 9 Monate betrug. Es zeigten sich im Rahmen der Streuung bei unseren Patienten keine eindeutigen Hinweise auf einen Einfluß der Dauer der DPH-Langzeitmedikation. Jovanovic (1968 a) hatte den Schlafverlauf Epilepsiekranker nach 3- und 9-monatiger DPH-Medikation untersucht, aber keine noch längeren Verläufe.

5.2.6 Häufigkeit spezifisch epileptischer Potentiale bzw. klinischer Anfälle in polygraphischen Nachtschlafableitungen Epilepsiekranker unter Langzeitmedikation von DPH

In Übereinstimmung mit Christian (1960) und Gänshirt und Vetter (1961) war zwischen Wach- und Schlaf-EEG bei den Patienten mit fokalen Epilepsien, von denen im Wach-EEG nur einer (Pat.Nr. 12) epileptische Entladungen aufwies, ein deutlicherer Zuwachs (1:3) zu finden, als bei Patienten mit generalisierten Epilepsien (2:3). Alle Patienten mit generalisierten Epilepsien hatten im unbehandelten Schlaf spezifisch epileptische Entladungen. Bei den Patienten mit foka-

len Epilepsien war dies nur bei 3 von 8 Patienten der Fall. Bei den Patienten mit generalisierten Epilepsien war die größte Dichte epileptischer Entladungen zu Beginn des unbehandelten Nachtschlafes zu finden und nahm danach mehr oder weniger deutlich ab. Interessant ist in diesem Zusammenhang die von Röder und Wolf (1981) mitgeteilte Beobachtung, daß bei Patienten mit generalisierten Epilepsien als Reaktion auf verschiedene Antiepileptika eine Labilität des 1. und weniger deutlich 2. Schlafzyklus zu finden sei. Die Patienten mit fokalen Epilepsien zeigten dagegen eine relativ gleichmäßig über den unbehandelten Nachtschlaf verteilte Dichte epileptischer Potentiale. Die Ergebnisse von Jovanovic (1967 b und c), daß bei Patienten mit Aufwachepilepsien epileptische Entladungen vor allem morgens gegen Ende des Nachtschlafes und bei Patienten mit Schlafepilepsien und psychomotorischen Anfällen zu Beginn der Nacht mit allmählichem Nachlassen gegen Ende der Nacht zu beobachten waren, konnten nicht bestätigt werden. Wieder ist zu vermuten, daß seine Daten durch das kurz zuvor erfolgte Absetzen der Medikamente nachhaltig beeinträchtigt sind. Bei allen Patienten traten im unbehandelten Non-REM-Schlaf häufiger epileptische Potentiale auf als im REM-Schlaf. Die Patienten mit fokalen Epilepsien zeigten insgesamt deutlich häufiger und mit ausgeprägterer Bevorzugung des Non-REM-Schlafes epileptische Entladungen als die Patienten mit generalisierten Epilepsien. Die Beobachtung von Passouant und Cadilhac (1970), daß spezifisch epileptische Potentiale, bei Patienten mit generalisierten Epilepsien hauptsächlich im Non-REM-Schlaf und umgekehrt bei Patienten mit fokalen Epilepsien eher im REM-Schlaf zu finden waren, zeigte sich nicht bei unseren Patienten. Die im Non-REM-Schlaf im Vergleich zum REM-Schlaf höhere Rate spezifischer Potentiale bei Patienten mit generalisierten Epilepsien stimmt mit den Ergebnissen von Delange et al. (1962), Cadilhac et al. (1965), Gastaut et al. (1965), Jovanovic (1966), Ross et al. (1966), Meier-Ewert

und Broughton (1967), Passouant und Cadilhac (1970), Popoviciu et al. (1971), Passouant et al. (1975) und Chemburkar et al. (1976) überein.
Bei unseren Patienten mit fokalen Epilepsien war im Non-REM-Schlaf die Dichte epileptischer Entladungen wesentlich größer als im REM-Schlaf, was auch von Lieb et al. (1980) an 10 Patienten mit komplex-fokalen Anfällen beschrieben wurde. Bei den Patienten mit fokalen Epilepsien traten vorwiegend in den Tiefschlafstadien und bei den Patienten mit generalisierten Epilepsien eher in flachen Schlafstadien spezifische Potentiale auf. Dies wurde bereits von Christian (1960), Gänshirt und Vetter (1961), Jovanovic (1967 b und c), Passouant et al. (1975) berichtet, während Tassinari et al. (1974) das Maximum interiktaler generalisierter epileptischer Entladungen im Stadium 4 beobachteten. Hameln und Sterman (1982) fanden bei Patienten mit fokalen Epilepsien die größte Inzidenz für epileptische Potentiale ebenfalls in den Tiefschlafstadien 3 und 4.
2 der 3 Patienten mit generalisierten Epilepsien wiesen im unbehandelten Schlaf während Wachphasen nach dem Einschlafen spezifische Potentiale auf, während dies bei keinem der Patienten mit fokalen Epilepsien zu beobachten war. Die Bedeutung von Wach- und Übergangsphasen im Schlaf für das Auftreten spezifischer Entladungen bei Patienten mit generalisierten Epilepsien wurde bereits von Patry (1931) als Vermutung geäußert und später von einer Reihe von Autoren betont (Christian 1960, Gänshirt und Vetter 1961, Jovanovic 1967 b und c, Meier-Ewert et al. 1973 und 1975, Halász und Dévényi 1974, Passouant et al. 1975, Niedermeyer 1982 und Touchon 1982).
Nur bei 2 Patienten mit fokalen und bei keinem mit generalisierten Epilepsien traten während des unbehandelten Nachtschlafes Anfälle auf. Die psychomotorischen Anfälle dieser beiden Patienten (Pat.Nr. 35 und 39) waren im Stadium 1 und vor allem im Stadium 2 und REM zu beobachten. Das Auftreten

von fokalen bzw. psychomotorischen Anfällen im Stadium 2 bzw. REM war auch von Delange et al. (1962 und 1967) beschrieben worden. Angeleri (1975) teilte mit, daß psychomotorische Anfälle im Stadium 2 und 4 zu finden waren. Okuma et al. (1971) dagegen berichteten, daß bei 8 von 10 Patienten mit Schlafepilepsien Anfälle vorwiegend in den Schlafstadien 3 und 4 auftraten, was sich bei unseren Patienten nicht zeigte.
Interessant ist, daß bei den Patienten, die unter DPH-Langzeitmedikation anfallsfrei wurden (Pat.Nr. 13, 23 und 35) die Dichte spezifischer Potentiale wesentlich deutlicher abnahm als bei den Patienten, die nicht anfallsfrei geworden waren (Pat.Nr. 33, 37 und 39). Von Steady-State- zu Langzeitnacht nahmen bei 2 Patienten mit fokalen Epilepsien, die unter DPH-Langzeitmedikation noch Anfälle hatte, die Rate spezifischer Entladungen sogar noch zu. Jovanovic (1968 a) berichtete, daß die epileptischen Potentiale bei den von ihm untersuchten Patienten mit Schlafepilepsien nach 3- und 9-monatiger DPH-Behandlung im Vergleich zu den Ausgangsnächten kontinuierlich abgenommen hatten, machte jedoch keine differentiellen Angaben über eine Beziehung zur Anfallsfreiheit. Sengoku und Wolf (1981) hatten unter 6-10 wöchiger DPH-Medikation im Vergleich zum unbehandelten Schlaf bei Patienten mit generalisierten Epilepsien ebenfalls eine bei einzelnen deutliche, in der Gesamtgruppe jedoch statistisch nicht signifikante, Reduktion von spike-waves gefunden. Auch Rowan et al. (1975) beobachteten an 2 Patienten unter kontinuierlicher EEG-Ableitung und Messung der Plasmakonzentrationen für Phenobarbital, Primidon und DPH, daß Anfallsfreiheit einherging mit einer Abnahme der Häufigkeit spezifischer Potentiale.

6. Zusammenfassung

Es galt, ausgehend von den bekannten Beziehungen zwischen Schlaf und Epilepsie, zu prüfen, ob die nach 6-10 wöchiger Medikation von DPH zu beobachtenden Veränderungen des Nachtschlafes Epilepsiekranker unter Langzeitmedikation bestehen bleiben oder sich zurückbilden. Im Zusammenhang damit stand die Frage, ob die antiepileptische Wirkung von DPH über eine Schlafveränderung vermittelt wird.
Der Nachtschlaf von 12 behandlungsbedürftigen Epilepsiekranken (8 mit fokalen, 3 mit generalisierten und 1 mit unklassifizierbarer Epilepsie) wurde vor Behandlung, nach 6-10 wöchiger und nach durchschnittlich 9-monatiger DPH-Medikation polygraphisch abgeleitet und intraindividuell verglichen. Die visuelle Auswertung der Schlafableitungen erfolgte nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales. Die DPH-Plasmakonzentration lag nach 6-10 wöchiger Behandlung bei 16 µg/ml und nach durchschnittlich 9-monatiger Medikation bei 18 µg/ml.
Unter Kurzzeitmedikation (6-10 Wochen) nahmen die flachen Schlafstadien 1 und 2 zugunsten der Tiefschlafstadien 3 und 4 ab. Im Verlauf des Nachtschlafes betraf dies besonders den 3. Schlafzyklus. Der REM-Schlaf blieb bis auf häufigere Unterbrechungen unverändert. Unter Langzeitmedikation (durchschnittlich 9 Monate) bildeten sich die Veränderungen des Non-REM-Schlafes zurück. Die Häufigkeit der Unterbrechungen des REM-Schlafes nahm weitgehend wieder ab. Unter Kurzzeitmedikation von DPH bestehende statistisch nicht signifikante Einschlafdauerverkürzung verdeutlichte sich unter Langzeitmedikation und Wachzeiten und Körperbewegungen nahmen vor allem im 3. Schlafzyklus ab. Es fanden sich nur unsystematische Beziehungen der Schlafveränderungen zur DPH-Plasmakonzentration. Der Vergleich der DPH-Wirkungen auf den Schlaf zwischen unter der Behandlung anfallsfreien und nicht anfallsfreien Patienten zeigte keine Unterschiede. Zusammen

mit dem Befund, daß sich wesentliche Kurzzeitwirkungen unter längerfristiger DPH-Behandlung wieder zurückbilden, erscheint es eher unwahrscheinlich, daß die klinisch anhaltende antiepileptische Wirksamkeit über eine Beeinflussung des Nachtschlafes vermittelt werde.
Die Verteilung und Häufigkeit spezifisch epileptischer Potentiale in bestimmten Schlafstadien zeigte Übereinstimmung mit der Literatur. Anfallsfreiheit unter Langzeitmedikation von DPH ging einher mit einer deutlichen Abnahme epileptischer Entladungen im Nachtschlaf. Bei den Patienten, die nicht anfallsfrei wurden, verringerte sich die Dichte spezifisch epileptischer Potentiale wesentlich weniger und konnte nach anfänglicher Reduktion wieder zunehmen.
Unter DPH-Langzeitmedikation anhaltende Effekte wie Verkürzung der Einschlafdauer und Reduktion von Wachzeiten und Körperbewegungen erinnern an ein hypnotisches Wirkprofil.

7. Literatur

1. Agnew,H.W., Webb,W.B. and Williams,R.L.: The first night effect: An EEG study of sleep. Psychophysiology Vol.2, No.3, 263-266, 1966.

2. Angeleri,F., Bergonzi,P. e Ferroni,A.: Le fasi e i cicli del sonno notturno negli epilettici. Studio statistico in 87 registrazioni poligrafiche. Riv. Pat. nerv. ment. 88, 107-148, 1967.

3. Angeleri,F.: Partial epilepsies and nocturnal sleep. In: Koella,W.P. and Levin,P. (eds.): Sleep 1974. Karger, Basel, 196-203, 1975.

4. Aristoteles: Opera II. Gigon,O. (ed.), (photomechanischer Nachdruck des Bandes von 1831), De Gruyter, Berlin 1960.

5. Arné-Bes,M.C., Calvet,U., Thiberge,M., Arbus,L.: Effects of sleep deprivation in an EEG study of epileptics. In: Sterman,M.B., Passouant,P. and Shouse,M.N. (eds.): Sleep and epilepsy. Academic Press, New York, 441-452, 1982.

6. Arnold,K. and Gerber,N.: The rate of decline of diphenylhydantoin in human plasma. Clin. Pharmacol. Ther. 11, 121-134, 1970.

7. Baldy-Moulinier,M.: Temporal lobe epilepsy and sleep organization. In: Sterman,M.B., Passouant,P. and Shouse, M.N. (eds.): Sleep and epilepsy. Academic Press, New York, 347-359, 1982.

8. Batini,C., Criticos,A., Fressy,J. et Gastaut,H.: A propos du sommeil nocturne chez les sujets presentant une epilepsie à expression EEG bisynchroné. Rev. Neurol. 106, 221-224, 1962.

9. Bechinger,D., Kriebel,J. und Schlager,M.: Das Schlafentzugs-EEG, ein wichtiges diagnostisches Hilfsmittel bei cerebralen Anfällen. Z. Neurol. 205, 193-206, 1973.

10. Belleville,R. and Frazer,H.F.: Tolerance to some effects of barbiturates. J. Pharmacol. exp. Ther. 120, 469-474, 1957.

11. Bennett,D.R.: Sleep deprivation and major motor convulsions. Neurology (Minneapolis) 13, 953-958, 1963.

12. Bergamasco,B., Bergamini,L. and Mutani,R.: Spontaneous sleep in a case of dyssynergia cerebellaris myoclonica. Epilepsia 8, 271-281, 1967.

13. Besset,A.: Influence of generalized seizures on sleep organization. In: Sterman,M.B., Passouant,P. and Shouse, M.N. (eds.): Sleep and epilepsy. Academic Press, New York, 339-346, 1982.

14. Billiard,M.: Epilepsies and the sleep wake cycle. In: Sterman,M.B., Passouant,P. and Shouse,M.N. (eds.): Sleep and epilepsy. Academic Press, New York, 269-286, 1982.

15. Biltz,H.: Über die Einwirkung der Methylharnstoffe auf Benzil. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 40, 167-173, 1908 a.

16. Biltz,H.: Über die Konstitution der Einwirkungsprodukte von substituierten Harnstoffen auf Benzil und über einige neue Methoden zur Darstellung der 5.5-Diphenylhydantoine. Ber. Dtsch. Chem. Ges. 41, 1379-1393, 1908 b.

17. Bittner,Cl.: Diphenylhydantoin (Zentropil und Zentronal) in der Epilepsiebehandlung. Mat. Med. Nordm. 5, 222-225, 1953.

18. Bittner-Manicka,M.: Investigation on the mechanism of nocturnal epilepsies. J. Neurol. 211, 169-181, 1976.

19. Bochner,F., Hooper,W.D., Tyrer,J.H., Eadie,M.J.: Effects of dosage increment on blood phenytoin concentrations. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 35, 873-876, 1972.

20. The Boston Collaborative Drug Surveillance Program: Diphenylhydantoin side effects and serum albumin levels. Clin. Pharmacol. Ther. 14, 529-532, 1973.

21. Bradford,F.K.: Nirvanol and dilantin sodium. J. Amer. med. Ass. 144, 1392, 1940.

22. Brede,M.: Differentielle Schlafbeeinflussung von Epilepsiepatienten durch therapeutische Dosen von Phenobarbital und Diphenylhydantoin. Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde an den Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin, 1982.

23. Bresler, J.: Über Nirvanol nebst Mitteilung von Selbstversuchen. Psychiatrisch-Neurologische Wochenschrift 20, 94-96, 1918/19.

24. Brézinová,V.: The number and duration of the episodes of the various EEG stages of sleep in young and elder people. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 39, 273-278, 1975.

25. Brooker,H.E.: Clinical use and interpretation of serum phenytoin levels. In: Pippenger,C.E., Penry,J.K. and Kutt,H. (eds.): Antiepileptic drugs: Quantitative analysis and interpretation. Raven Press, New York, 253-260, 1978.

26. Buchthal,F. and Lennox-Buchthal,M.A.: Relation of anticonvulsant effect to concentration in serum. In: Woodbury,D.M., Penry,J.K. and Schmidt,R.P. (eds.): Antiepileptic drugs. Raven Press, New York, 193-209, 1972.

27. Butler,T.C.: The metabolic conversion of 5,5-diphenylhydantoin to 5(p-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin. J. Pharmacol. exp. Ther. 119, 1-11, 1957.

28. Cadilhac,J., Vlahovitch,B. and Delange,M: Considerations on the changes in epileptic discharges during the phase of eye movements. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 18, 96, 1965.

29. Cadilhac,J.: Complex partial seizures and REM sleep. In: Sterman,M.B., Passouant,P. and Shouse,M.N. (eds.): Sleep and epilepsy. Academic Press, New York, 315-324, 1982.

30. Chemburkar,J., Desai,A.D. and Pabani,R.: The sleeping pattern and incidence of seizure discharges during whole night sleep in Grand mal epilepsies. Neurology India, Vol.24, No.3, 141-147, 1976.

31. Christian,W.: Bioelektrische Charakteristik tagesgebundener Verlaufsformen epileptischer Erkrankungen. Dtsch. Z. Nervenheilk. 181, 413-443, 1960.

32. Christian,W.: Schlaf-Wach-Periodik bei Schlaf- und Aufwachepilepsien. Nervenarzt 32, 266-275, 1961.

33. Cohen,H.B. and Dement,W.C.: Sleep: Suppression of rapid eye movement phase in the cat after electroconvulsive shock. Science 154, 396-398, 1966.

34. Cohen,H.B., Duncan,R.F. and Dement,W.C.: The effect of diphenylhydantoin on sleep in the cat. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 24, 401-408, 1968.

35. Conney,A.H.: Pharmacological implications of microsomal enzymes induction. Pharmacol. Rev. 19, 317-365, 1967.

36. Dam,M: Phenytoin: Toxicity. In: Woodbury,D.M., Penry, J.K. and Pippenger,C.E. (eds.): Antiepileptic drugs. Raven Press, New York, 247-256, 1982.

37. Danninger,T.: Polygraphische Untersuchung des Schlafes unbehandelter Epilepsiepatienten. Inaugural-Dissertation zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde an der Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin, 1982.

38. David,J.: L'épilepsie du réveil. (à propos de 100 observations). Thesis, Lyon, 1955 (Zit. n. Janz 1969).

39. Delange,M., Caston,P., Cadilhac,J. et Passouant,P.: Study of night sleep during centrencephalic and temporal epilepsies. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 14, 777, 1962.

40. Delange,M., Cadilhac,J.C., El Kassabgui,M., Cadilhac,J. and Passouant,P.: The organization of night sleep in epileptics. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 23, 289, 1967.

41. Delmas-Marsalet,P.: Epilepsie et fonction hypnique. Essai de médications antihypniques. J. Méd. (Bordeaux) 121, 259, 1944/45.

42. Dement,W.C. and Kleitman,N.: The relation of eye movements during sleep to dream activity: An objective method for study of dreaming. J. exp. Psychol. 53, 339-346, 1957 a.

43. Dement,W.C., und Kleitman,N.: Cyclic variations in EEG during sleep and relation to eye movements, body motility and dreaming. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 9, 673-699, 1957 b

44. Dill,W.A., Kazenko,A., Wolf,L.M. and Glazko,A.J.: Studies on 5,5-diphenylhydantoin (Dilantin) in animals and man. J. Pharmacol. exp. Ther. 118, 270-279, 1956.

45. Eadie,M.J. and Tyrer,J.H.: Anticonvulsant therapy. Pharmacological basis and practice. Second edition. Churchill Livingstone, Edinburgh, London, New York, 1980.

46. Evans,J.I., Lewis,S.A., Gibb,I.A.M., Cheetham,M.: Sleep and barbiturates: Some experiments and observations. Brit. med. J. 4, 291-293, 1968.

47. Feinberg,I.: Effects of age on human sleep patterns. In: Kales,A.: Sleep: Physiology and pathology. Lipincott, Philadelphia, 39-52, 1969.

48. Feinberg,I.: Changes in sleep cycle patterns with age. J. Psychiat. Res., Vol.10, 283-306, 1974.

49. Féré,L.: Les épilepsies et les epileptiques. Vol.1, Alcan, Paris, 1890.

50. Fukuyama,Y., Ochiai,Y., Hayakawa,T. and Miyagawa,F.: Overnight sleep EEG and cerebrospinal fluid monoamines in seizures induced by movement. Neuropaediatrie 10, 138-149, 1979.

51. Gänshirt,H. und Vetter,K.: Schlafelektroenzephalogramm und Schlaf-Wach-Periodik bei Epilepsien. Nervenarzt 32, 275-279, 1961.

52. Gänshirt,H.: Die Behandlung der Epilepsie in der ärztlichen Sprechstunde. Nervenarzt 38, 429-433, 1967.

53. Gastaut,H., Batini,G., Broughton,R., Fressy,J., Roger,J. et Tassinari,C.A.: Etude électrographic des manifestations paroxystiques au cours du sommeil nocturne. Rev. Neurol. 110, 309-315, 1964.

54. Gastaut,H., Batini,G., Fressy,J., Broughton,R., Tassinari,C.A. et Vittini,F.: Etude électroencegraphique des phénomènes épisodiques épileptiques au cours du sommeil. In: Marchand,H.: Le sommeil de nuit, normal et phatologique. Masson, Paris, 239-254, 1965.

55. Gath,I., Bar-on,E., Rogowski,Z. and Blutal,E.: Automatic scoring of polygraphic sleep recordings: Midazolam in insomniacs. Br. J. clin. Pharmacol. 16, 89 S-96 S, 1983.

56. Gault,F.: A review of recent literature on barbiturate addiction and withdrawal. Bol. Est. Méd. Biol. Méx. 29, 75-83, 1976.

57. Geller,W.: Kombinierte Behandlung der cerebralen Krampfanfälle durch Diphenylhydantoin und Prominal. Nervenarzt 21, 124-126, 1950.

58. Gibbered,F.B. and Webley,M.: Studies in man of phenytoin absorptions and its implications. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 38, 219-224, 1975.

59. Gibbs,E.L. and Gibbs,F.A.: Diagnostic and localizing value of electroencephalic studies in sleep. Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis. 26, 366-376, 1947.

60. Glazko,A.J., Chang,R., Baukema,J., Bill,W.A., Goulet, J.R. and Buchanan,R.A.: Metabolic disposition of diphenylhydantoin in normal human subjects following intravenous administration. Clin. Pharmacol. Ther. 10, 498-504, 1969.

61. Glazko,A.J.: Diphenylhydantoin metabolism. A prospective review. Drug Metab. Dispos. 1, 711-714, 1973.

62. Glazko,A.J.: Antiepileptic drugs: biotransformation, metabolism and serum half-life. Epilepsia (Amst.) 16, 367-391, 1975.

63. Gottschaldt,M. and Neuhauser,G.: Correlating statistical investigation of the motor behaviour of children with nocturnal epileptic attacks. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 34, 702, 1973.

64. Gowers,W.R.: Epilepsy and other chronic convulsive diseases. Second edition, Philadelphia, Blakiston, 1901.

65. Greenblatt,D.J. and Shader,R.I.: Benzodiazepines in clinical practice. Raven Press, New York, 1974.

66. Griffiths,G.N., Fox,I.T.: Rhythm in epilepsy. Lancet II, 409-416, 1938.

67. Gugler,R., Manion,C.V. and Azaroff,D.C.: Phenytoin: pharmacokinetics and bioavailability. Clin. Pharmacol. Ther. 19, 135-142, 1976.

68. Gugler,R., Fröscher,W., Eichelbaum,M., Hildenbrand,G.: The bioavailabiltiy of phenytoin. J. Neurol. 216, 155-162, 1977.

69. Gundarson,C.H., Dunne,P.B. and Feyer,Th.L.: Sleep deprivation seizures. Neurology (Minneapolis) 23, 678-686, 1973.

70. Halász,P., Dévényi,E.: Petit mal absences in night sleep with special references to transitional sleep and REM periods. Acta Medica Scientiarium Hungaricae, Tomus 31, (1-2), 31-45, 1974.

71. Hamel,A.R., Sterman,M.B.: Sleep and epileptic abnormalities during sleep. In: Sterman,M.B., Passouant,P. and Shouse,M.N. (eds.): Sleep and epilepsy. Academic Press, New York, 361-377, 1982.

72. Hartmann,E.: The effects of Diphenylhydantoin (DPH) on sleep in man. Psychophysiology 7, 316, 1970.

73. Hartmann,E. and Cravens,J.: The effects of long term administration of psychotropic drugs on human sleep. The effects of chlordiazepoxide. Psychopharmacologia 33, 233-245, 1973.

74. Hauptmann,A.: Luminal bei Epilepsie. Münch. med. Wschr. 5, 1907-1909, 1912.

75. Hippokrates: Die heilige Krankheit. In: Kämpferer,R. (ed.): Werke des Hippokrates, Bd.1, Hippokrates Verlag, Stuttgart, V 33-V 69, 1933.

76. Hishikawa,Y., Yamamoto,J., Furuya,E., Yamada,Y., Miyazaki,K. and Kaneko,Z.: Photosensitive epilepsy: Relationships between the visual evoked and the epileptiform discharges induced by intermittent photic stimulation. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 23, 320-324, 1967.

77. Hooper,W.D., Bochner,F., Eadie,M.J., Tyrer,J.H.: Plasma-protein binding of diphenylhydantoin. Effects of sex hormones, renal and hepatic disease. Clin. Pharmacol. Ther. 15, 276-282, 1974.

78. Hopkins,H.: The time of appearance of epileptic seizures in relation to age, duration and type of the syndrome. J. nerv. ment. Dis. 77, 153-162, 1933.

79. Houghton,G.W., Richens,A.: Rate of elimination of tracer doses of phenytoin at different steady-state serum phenytoin concentrations in epileptic patients. Brit. J. clin. Pharmacol. 1, 155-161, 1974.

80. Houghton,G.W., Richens,A., Toscland,P.A., Davidson,S. and Falconer,M.A.: Brain concentrations of phenytoin, phenobarbital and primidone in epileptic patients. Europ. J. clin. Pharmacol. 9, 73-78, 1975.

81. Janz,D.: Epilepsiebehandlung mit Hydantoinpräparaten. Nervenarzt 21, 113-119, 1950.

82. Janz,D.: "Nacht"- oder "Schlaf"-Epilepsien als Ausdruck einer Verlaufsform epileptischer Erkrankungen. Nervenarzt 24, 361-367, 1953 a.

83. Janz,D.: "Aufwach"-Epilepsien (als Ausdruck einer den "Nacht"- oder "Schlaf"-Epilepsien gegenüberzustellenden Verlaufsform epileptischer Erkrankungen). Arch. Psychiat. Nervenkr. 191, 73-98, 1953 b.

84. Janz,D.: "Diffuse" Epilepsien. Dtsch. Z. Nervenheilk. 170, 486-513, 1953 c.

85. Janz,D.: Gezielte Therapie der Epilepsien. Dtsch. med. Wschr. 82, 1158-1163, 1957.

86. Janz,D. und Christian,W.: Impulsiv-Petit mal. Dtsch. Z. Nervenheilk. 176, 346-386, 1957.

87. Janz,D.: The grand mal epilepsies and the sleeping-waking cycle. Epilepsia (Amsterdam) 3, 69-109, 1962.

88. Janz,D.: Die Epilepsien. Spezielle Pathologie und Therapie. Thieme, Stuttgart, 1969.

89. Janz,D.: Anfalls-Syndrome. In: Kisker,K.P., Meyer,J.-E., Müller,M., Strömgen,E.: Psychiatrie der Gegenwart. Bd. II/2, 2. Auflage, Springer, Heidelberg, 565-630, 1972.

90. Johnson,L.C.: Effects of anticonvulsant medication on sleep pattern. In: Sterman,M.B., Passouant,P. and Shouse,M.N. (eds.): Sleep and epilepsy. Academic Press, New York, 381-394, 1982.

91. Jovanovic,U.J.: Natürlicher Schlaf als beste Provokationsmethode bei Epileptikern. Schweiz. Arch. Neur. Psych. 98, 244-257, 1966.

92. Jovanovic,U.J.: Schlaf und Epilepsie. Therapiewoche 17, 95-107, 1967 a.

93. Jovanovic,U.J.: Das Schlafverhalten der Epileptiker. I. Schlafdauer, Schlaftiefe und Besonderheiten der Schlafperiodik. Dtsch. Z. Nervenheilk. 190, 159-198, 1967 b.

94. Jovanovic,U.J.: Das Schlafverhalten der Epileptiker, II. Elemente des EEG, Vegetativum und Motorik. Dtsch. Z. Nervenheilk. 191, 257-290, 1967 c.

95. Jovanovic,U.J.: Die sich aus dem natürlichen Schlaf der Epileptiker ergebenden therapeutischen Konsequenzen. Nervenarzt 39, 199-204, 1968 a.

96. Jovanovic,U.J.: Das Schlafverhalten der Epileptiker. III. Epileptische Anfälle und Äquivalente. Dtsch. Med. J. 19, 76-84, 1968 b.

97. Kales,A., Adams,G., Hanley,J., Preston,T. and Rickles,W.: Sleep patterns during withdrawal of tuinal: effects of dilantin administration. Psychophysiology 6, 262, 1969.

98. Kales,A., Bixler,E.O., Tijauw-Ling,T., Scharf,M.B., Kales,J.D.: Chronic hypnotic-drug use. Ineffectiveness, drug-withdrawal insomnia and dependence. J. Amer. med. Ass. 227, 513-517, 1974.

99. Kales,A., Kales,J.D., Bixler,E.O. and Scharf,M.B.: Effectiveness of hypnotic drugs with prolonged use: Flurazepam and pentobarbital. Clin. Pharmacol. Ther. 18, 356-363, 1975.

100. Kales,A., Hauri,P., Bixler,E.O. and Silberfarb,P.: Effectiveness of intermediate-term use of secobarbital. Clin. Pharmacol. Ther. 20, 541-545, 1976 a.

101. Kales,A., Bixler,E.O., Scharf,M. and Kales,J.D.: Sleep laboratory studies of flurazepam: A model for evaluating drugs. Clin. Pharmacol. Ther. 19, 576-583, 1976 b.

102. Kales,A., Bixler,E.O., Kales,J.D. and Sharf,M.B.: Comparative effectiveness of nine hypnotic drugs: Sleep laboratory studies. J. Clin. Pharmacol. 4, 207-213, 1977.

103. Kazamatsuri,H., Kikuchi,S., Fujimori,M. and Tokuda,Y.: An encephalographic study of nocturnal sleep in the epileptic patients. Folia Psychiatrica et Neurologica Japonica Vol. 24, No. 1, 1-22, 1970.

104. Kikuchi,S.: An encephalographic study of nocturnal sleep in temporal lobe epilepsy. Folia Psychiatrica et Neurologica Japonica Vol. 23, No. 1, 59-81, 1969.

105. v. Klebelsberg,E.: Nirvanol bei Epilepsie. Med. Klinik 17, 593-594, 1921.

106. Kutt,H., Winter,W., Kokenge,R. and McDowell,F.: Diphenyldantoin metabolism, blood levels and toxicity. Arch. Neurol. 11, 642-648, 1964.

107. Kutt,H. and McDowell,F.: Management of epilepsy with diphenylhydantoin sodium. J. Amer. med. Ass. 203, 969-972, 1968.

108. Kutt,H.: Biochemical and genetic factors regulating Dilantin metabolism in man. Ann. N. Y. Acad. Sci. 179, 704-722, 1971.

109. Kutt,H.: Interactions of antiepileptic drugs. Epilepsia 16, 393-402, 1975.

110. Kutt,H.: Phenytoin: relation of plasma concentration to seizure control. In: Woodbury,D.M., Penry,J.K. and Pippenger,C.E. (eds.): Antiepileptic drugs. Second edition. Raven Press, New York, 241-246, 1982.

111. Langdon-Down,M. and Brain,W.R.: Time of day in relation to convulsions in epilepsy. Lancet I, 1029-1032, 1929.

112. Lieb,J.P., Joseph,J.P., Engel,J., Walker,J. and Crandall,P.H.: Sleep state and seizure foci related to depth spike activity in patients with temporal lobe epilepsy. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 49, 538-557, 1980.

113. Lightfoot,R.W.,Jr., and Christian,C.L.: Serum protein binding of thyroxine and diphenylhydantoin. J. clin. Endocrinol. Metab. 16, 305-308, 1966.

114. Livingstone,S., Berman,W. and Pauli,L.L.: Anticonvulsant drug blood levels. Practical applications based on 12 years' experience. J. Amer. med. Ass. 232, 60-62, 1975.

115. Loomis,A.L., Harvey,E.N., Hobart,G.A.: Cerebral states during slepp, as studied by human brain potentials. J. exp. Psychol. 21, 127-144, 1937.

116. Loomis,A.L., Harvey,E.N., Hobart,G.A.: Distribution of disturbance patterns in the human electroencephalogram, with special reference to sleep. J. Neuophysiol. 1, 413-430, 1938.

117. Lund,L., Alvan,G., Berlin,A. and Alexanderson,B.: Pharmacokinetics of single and multiple doses of phenytoin in man. Europ. J. clin. Pharmacol. 7, 81-86, 1974.

118. Magnussen,G.: 18 cases of epilepsy with fits in relation to sleep. Acta psychiat. scand. 11, 289-321, 1936.

119. Marchand,L.: Des influences cosmiques sur les accidents épileptiques. Encéphale 26, Suppl. No. 10, 237, 1931.

120. Mark,L.-C.: Metabolism of barbiturates in man. Clin. Pharmacol. Ther. 4, 504-530, 1963.

121. Maxion,H., Schneider,E., Haiss,V. und Seuthe,V.: Polygraphische Nachtschlafuntersuchungen bei Schlaf- und Aufwachepilepsien. In: Jovanovic,U.J.: The nature of sleep. Fischer, Stuttgart, 235-237, 1973.

122. Maxion,H., Jacobi,P., Schneider,E. and Kohler,M.: Effect of anticonvulsant drugs primidone and diphenylhydantoin on night sleep in healthy volunteers and epileptic patients. In: Koella,W.P., Levin,P. (eds.): Sleep 1974. Karger, Baser, 510-513, 1975.

123. McAuliffe,J.J., Sherwin,A.L., Leppik,I.E., Fayle,S.A. and Pippenger,C.E.: Salivary levels of anticonvulsants: a practical approach to drug monitoring. Neurology (Mineap.) 27, 409-413, 1977.

124. Meier-Ewert,K. and Broughton,R.J.: Photomyoclonic response of epileptic and non-epileptic subjects during wakefullness, sleep and arousal. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 23, 142-151, 1967.

125. Meier-Ewert,K., Hoffmann,J.: Epilepsie und Sinnesreize. Klinische und klinisch-neurophysiologische Aspekte. Nervenarzt 44, 225-233, 1973.

126. Meier-Ewert,K., Schöpfer,B., Rüther,E.: Drei narkoleptische Syndrome. Katamnestische und polygraphische Ergebnisse. Nervenarzt 46, 624-635, 1975.

127. Meier-Ewert,K.: Schlaf und Epilepsie. Nervenarzt 49, 324-331, 1978.

128. Mendels,J. and Hawkins,D.R.: Sleep laboratory adaption in normal subjects and depressed patients ("first night effect"). Electroencephal. clin. Neurophysiol. 22, 556-558, 1967.

129. Merrit,H.H., Putnam,T.J.: Experimental determination of the anticonvulsant properties of some phenyl derivates. Science 85, 525-526, 1937.

130. Merrit,H.H. and Putnam,T.J.: A new series of anticonvulsant drugs tested by experiments on animals. Arch. Neurolog. Psychiatry 39, 1003-1015, 1938 a.

131. Merrit,H.H. and Putnam,T.J.: Sodium phenylhydantoinate in the treatment of convulsive disorders. J. Amer. med. Ass. 111, 1068-1073, 1938 b.

132. Mitler,M.M., Carkasdon,M.A., Phillips,R.L., Sterling,W.R., Zarcone,V.P., Spiegel,R.Jr., Guilleminault,C. and Dement,W.C.: Hypnotic efficacy of temazepam: A long term sleep laboratory evaluation. Br. J. clin. Pharmacol. 8, 63 S-68 S, 1979.

133. Niedermeyer,E.: Petit mal, primary generalized epilepsy and sleep. In: Sterman,M.B., Passouant,P. and Shouse,M.N. (eds.): Sleep and epilepsy. Academic Press, New York, 191-207, 1982.

134. Ogunremi,O.O., Adamson,L., Brézinová,V., Hunter,W.M., Maclean,A.W., Oswald,I. and Percy-Robb,I.W.: Two anti-anxiety drugs: a psychoneuroendocrine study. Brit. med. J. 28, 202-205, 1973.

135. Okuma,T., Umezawa,Y., Kashiwagi,T. and Kawahara,R.: The incidence of seizure discharge during nocturnal sleep in epileptics. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 31, 186, 1971.

136. Oller-Daurella,L.: Deprivation of sleep as a method of activating epileptic attacks. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 23, 283, 1967.

137. Olsen,G.D., Bennett,W.M. and Porter,G.A.: Morphine and phenytoin binding to plasma proteins in renal and hepatic failure. Clin. Pharmacol. Ther. 17, 667-684, 1975.

138. Oswald,I., Berger,R., Jamarillo,R., Keddie,K., Olley,P.C. and Plunkett,G.B.: Melancholia and barbiturates: a controlled EEG, body and eye movement study of sleep. Brit. J. Psychiat. 109, 66-78, 1963.

139. Oswald,I. and Priest,R.G.: Five weeks to escape the sleeping-pill habit. Brit. med. J. 2, 1093-1095, 1965.

140. Oswald,I., Adamson,L. and Norton,R.: EEG, sleep and dependence studies of hypnotics. In: Sleep: Physiology, biochemistry, psychology, pharmacology, clinical implications. 1st. Europ. Congr. Sleep Res., Karger, Basel, 84-88, 1973.

141. Passouant,P., Cadilhac,J., Delange,M.: Indications apportées par l'étude du sommeil de nuit sur la physiopathologie des épilepsies. Int. Neurol. 5, 207-216, 1965.

142. Passouant,P.: Epilepsie temporal et sommeil. Rev. roum. Neurol. 4, 151-163, 1967.

143. Passouant,P. et Cadilhac,J.: Décharges épileptiques et sommeil. In: Niedermeyer,E. (ed.): Epilepsy. Recent view on theory, diagnosis and therapy. Karger, Basel, 87-104, 1970.

144. Passouant,P., Besset,A., Carriere,A. and Billiard,M.: Night sleep and generalized epilepsies. In: Koella,W.P. and Levin,P. (eds.): Sleep 1974. Karger, Basel, 185-196, 1975.

145. Patry,F.L.: The relation of time of day, sleep and other factors to the incidence of epileptic seizures. Am. J. Psychiat. 10, 789-813, 1931.

146. Penin,H.: Die Epilepsietherapie im Erwachsenenalter. Therapiewoche 6, 171-177, 1967.

147. Pensky,K.: Nirvanol bei Epilepsie. Med. Klinik 15, 364-365, 1919.

148. Philipson,L., Risberg,A.-M. and Ingvar,D.: Normal sleep pattern analyzed statistically and studied by color "dormograms". Sleep 2 (4), 437-451, 1980.

149. Piotrowski,A.: Über Hydantoine als Hypnotika. Münch. med. Wschr. 43, 1512-1515, 1916.

150. Pippenger,C.E., Penry,J.K. and Kutt,H.: Antiepileptic drugs: Quantitative analysis and interpretation. Raven Press, New York, 1978.

151. Pisciotta,A.V.: Phenytoin: Hämatological toxicity. In: Woodbury,D.M., Penry,J.K. and Pippenger,C.E. (eds.): Antiepileptic drugs. Raven Press, New York, 257-268, 1982.

152. Poeck,K.: Die Therapie der Epilepsie. Nervenarzt 32, 255-262, 1961.

153. Popoviciu,L., Borchină,N., Corfariu,O. and Szabó,L.: Electroclinical and polygraphic investigations of sleep in nocturnal epilepsy. Rev. roum. Neurolog. 8 (3), 183-195, 1971.

154. Pratt,K.L., Mattson,R.H., Weikers,N.J. and Williams,R.: EEG activation of epileptics following sleep deprivation: a prospective study of 114 cases. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 24, 11-15, 1968.

155. Randall,L.O. and Kappell,B.: Pharmacological activity of some benzodiazepines and their metabolites. In: Garattini,S., Mussini,E. and Randall,L.O. (eds.): The benzodiazepines. Raven Press, New York. 27-51, 1973.

156. Rechtschaffen,A. and Kales,A.: A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Public Health Services, USA, NJH Publication No. 204, Government Printing Office, Washington, 1968.

157. Remmer,H.: Drugs as activators of drug enzymes. Proc. First Internat. Pharmacol. Mtg., Stockholm 6, 235-249, 1962.

158. Reynolds,E.H., Chadwick,D. and Galbraith,A.W.: One drug (phenytoin) in the treatment of epilepsy. Lancet I, 923-926, 1976.

159. Richens,A.: Interactions with antiepileptic drugs. Drugs 13, 266-275, 1977.

160. Roeder,F.: Über die Anwendung von Schlafmitteln in der Kinderheilkunde unter besonderer Berücksichtigung des Nirvanols. Therapeutische Monatshefte 33, 54-63, 1919.

161. Röder,U.U. and Wolf,P.: Effects of treatment with dipropylacetate and ethosuxumide on sleep organization in epileptic patients. In: Dam,M., Gram.L. and Penry,J.K.: Advances in epileptology: XIIth Epilepsy International Symposium. Raven Press, New York, 145-157, 1981.

162. Rommelspacher,R.: Neuere Erfahrungen in der Epilepsiebehandlung. Eine klinische Würdigung der Comital-, Hydantoin- und Luminaltherapie. Ärztl. Wschr. 5, 97-100, 1950.

163. Ross,J.J., Johnson,L.C. and Walter,R.D.: Spike and wave discharges during stages of sleep. Arch. Neurol. 14, 399-407, 1966.

164. Rowan,A.J., Pippenger,C.E., McGregor,P.A., French,J.H.: Seizure activity and anticonvulsant drug concentration. Arch. Neurol. 32, 281-288, 1975.

165. Sachs,L.: Angewandte Statistik. Planung und Auswertung. Methoden und Modelle. 4. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, 1974.

166. Sato,S., Dreifuss,F.E. and Penry,J.K.: The effect of sleep on spike-waves discharges in absence seizures. Neurology 23, 1335-1345, 1973.

167. Schmidt,D. and Kupferberg,J.J.: Diphenylhydantoin, phenobarbital and primidone in saliva, plasma and cerebrospinal fluid. Epilepsia 16, 735-741, 1975.

168. Schmidt,D. und Janz,D.: Die biologische Verfügbarkeit von Phenhydan, Phendydan ret., Zentropil und Neo-Citrullamon. Vortrag Tagung der Deutschen Sektion der Internationalen Liga gegen Epilepsie, Düsseldorf, 8.-9.10.1976. (Zitiert nach Schmidt 1981).

169. Schmidt,D.: Blutspiegelbestimmungen von Antiepileptika. Eine neue Methode der Epilepsie-Therapie. Akt. Neurol. 3, 181-190, 1976 a.

170. Schmidt,D.: Measurement of diphenylhydantoin and phenobarbital by enzyme immunoassay and gas-liquid chromatography. J. Neurol. 213, 41-46, 1976 b.

171. Schmidt,D., Goldberg,V., Guelen,P.J.M., Johannessen,S., van der Kleijn,E., Meijer,J.W.A., Meinardi,H., Richens,A., Schneider,H., Stein-Lavie,Y. and Symann-Louette,N.: Evaluation of a new immunoassay for determination of phenytoin and phenobarbital: results of an European collaborative control study. Epilepsia 18, 367-374, 1977.

172. Schmidt,D.: Die Behandlung der Epilepsien: medikamentös, psychosozial, operativ. Thieme, Stuttgart, New York, 1981.

173. Schottelius,D.D.: Homogenous immunoassay system (EMIT) for quantification of antiepileptic drugs in biological fluids. In: Pippenger,C.E., Penry,J.K. and Kutt,H. (eds.): Antiepileptic drugs: Quantitative analysis and interpretation. Raven Press, New York, 95-108, 1978.

174. Schulte,W.: Die anfallsprovozierende Wirkung ungewohnten Schlafentzugs. Münch. med. Wschr. 91, 2-5, 1944.

175. Sengoku,A. und Wolf,P.: Spindeln und Spike wave-Komplexe im Schlaf-EEG von Epilepsiekranken unter Phenobarbital und Diphenylhydantoin. Z. EEG-EMG 12, 132-134, 1981.

176. Sherwin,A.L. and Sokolowski,C.D.: Phenytoin and phenobarbitone levels in human brain and cerebrospinal fluid. In: Schneider,H., Janz,D., Garnder-Thorpe,C., Meinardi,H. and Sherwin,A.L. (eds.): Clinical pharmacology of anti-epileptic drugs. Springer, Berlin, 274-280, 1975.

177. Sherwin,A.L., Harvey,C.D. and Leppik,I.E.: Quantitation of antiepileptic drugs in human brain. In: Kellaway,P. and Petersén,I. (eds.): Quantitative analytic studies in epilepsy. Raven Press, New York, 171-182, 1976.

178. Sunshine,I.: Chemical evidence of tolerance to phenobarbital. J. Lab. clin. Med. 7, 127-133, 1957.

179. Tassinari,C.A., Bureau-Paillas,M., Dalla Barnadina,B., Mancia,D., Capizzi,G., Dravet,C., Valladier,C. and Roger,J.: Generalized epilepsies and seizures during sleep. A polygraphic study. In: Van Praag,H.M. and Meinardi,H. (eds.): Brain and sleep. De Erven Bohn, Amsterdam, 154-166, 1974.

180. Tomka,J., Passouant,P., Baldy-Moulinier,M. and Billiard,M.: (Vortrag) First Int. Congress of the Association for the Psychophysiological Study of Sleep. Brügge, Belgien, 1971. (Zitiert nach Meier-Ewert 1978).

181. Tomka,J.: Die funktionelle Beziehung zwischen Petit mal-Epilepsie und Schlaf. Z. EEG-EMG 14, 154-159, 1983.

182. Touchon,J.: Effect of awakening on epileptic activity in primary generalized myoclonic epilepsies. In: Sterman,M.B., Passouant,P. and Shouse,M.N. (eds.): Sleep and epilepsy. Academic Press, New York, 239-248, 1982.

183. Vadja,F., Williams,F.M., Davidson,S., Falconer,M.A. and Breckenridge,A.: Human brain, cerebrospinal fluid and plasma concentrations of diphenylhydantoin and phenobarbital. Clin. Pharmacol. Ther. 15, 597-603, 1974.

184. Van der Kleijn,E., Guelen,P.J.M., van Wijk,C. and Baars,I.: Clinical pharmacokinetics in monitoring chronic medication with antiepileptic drugs. In: Schneider,H., Janz,D., Gardner-Thorpe,C., Meinardi,H. and Sherwin,A.L. (eds.): Clinical pharmacology of antiepileptic drugs. Springer, Berlin, 11-33, 1975.

185. Van Meter,J.C., Buckmaster,H.S. and Shelley,L.L.: Concurrent assay of phenobarbital and diphenylhydantoin in plasma by vapourphase chromatography. Clin. Chem. 16, 135-138, 1970.

186. Vree,T.B., Henderson,P.T., van der Kleijn,E. and Guelen, P.J.M.: Drug interactions at the metabolic level: A reality in drug treatment of epilepsy. In: Schneider,H., Janz,D., Gardner-Thorpe,C., Meinardi,H. and Sherwin, A.L. (eds.): Clinical pharmacology of antiepileptic drugs. Springer, Berlin, 34-42, 1975.

187. Weinberg,M.H.: Fatique as precipitating factor in latent epilepsy. J. nerv. ment. Dis. 101, 251-256, 1945.

188. Weinland,W.L.: Hydantoine in der Epilepsiebehandlung. Nervenarzt 21, 119-124, 1950.

189. Wernecke,E.: Phenyläthylhydantoin (Nirvanol) ein neues Schlaf- und Beruhigungsmittel. Dtsch. med. Wschr. 39, 1193-1194, 1916.

190. Williams,R.L., Agnew,H.W. and Webb,W.B.: Sleep patterns in young adults: An EEG study. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 17, 376-381, 1964.

191. Williams,R.L., Karacan,I., Thornby,J. and Salis,J.: The electroencephalogram sleep patterns of middle-aged males. J. nerv. ment. Dis. 154, 22-30, 1972.

192. Williams,R.L., Karacan,I. and Hursch,C.J.: Electroencephalography of human sleep. Clinical applications. John Wiley and sons, New York, 1974.

193. Wittenbecher,H. und Kubicki,St.: Statistische Auswertung von 719 Kurzschlafableitungen nach Schlafentzug. Z. EEG-EMG 7, 208, 1976.

194. Wolf,P.: Nomenklatur und Klassifikation epileptischer Anfälle und Syndrome. Nervenarzt 50, 547-554, 1979.

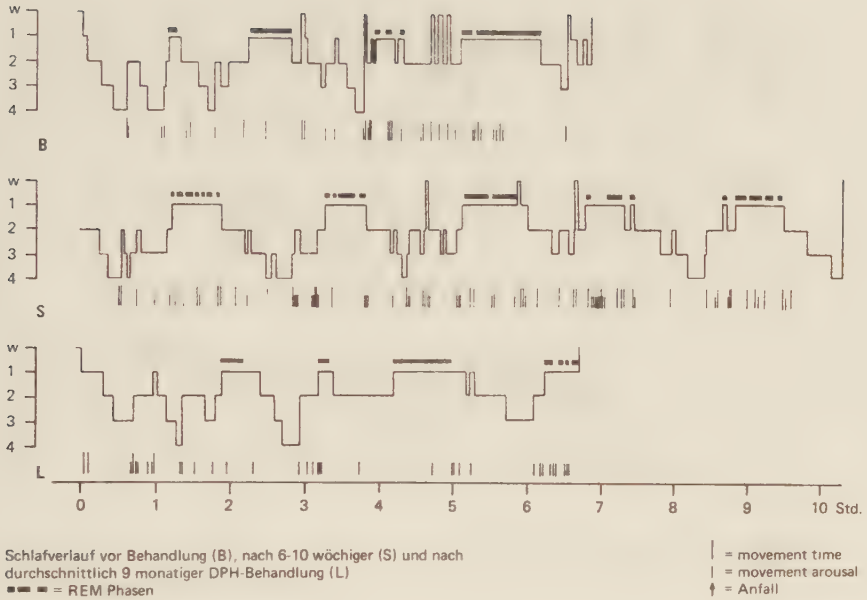
195. Wolf,P., Röder-Wanner,U.U. and Brede,M.: Influence of therapeutic phenobarbital and phenytoin medication on the polygraphic sleep of patients with epilepsy. Epilepsia 25 (4), 467-475, 1984.

196. Woodbury,D.M.: Phenytoin. Absorption, distribution and excretion. In: Woodbury,D.M., Penry,J.K. and Pippenger, C.E. (eds.): Antiepileptic drugs. Raven Press, New York, 191-207, 1982.

197. Yahr,M.D., Sciarra,D., Carter,S. and Merritt,H.H.: Evaluation of standard anticonvulsant therapy in three hundred nineteen patients. J. Amer. med. Ass. 150, 663-667, 1952.

198. Zung,W.W.K.: Effect of diphenylhydantoin on the sleep-dream cycle: An EEG study in normal adults. Report to the Association for the Psychophysiological Study of Sleep, 1968. Psychophysiology 5, 206-207, 1968.

A n h a n g



Schlafverlauf vor Behandlung (B), nach 6-10 wöchiger (S) und nach durchschnittlich 9 monatiger DPH-Behandlung (L)
▬ ▬ ▬ = REM Phasen

| = movement time
| = movement arousal
↑ = Anfall

Abb. 8: Pat.Nr. 2

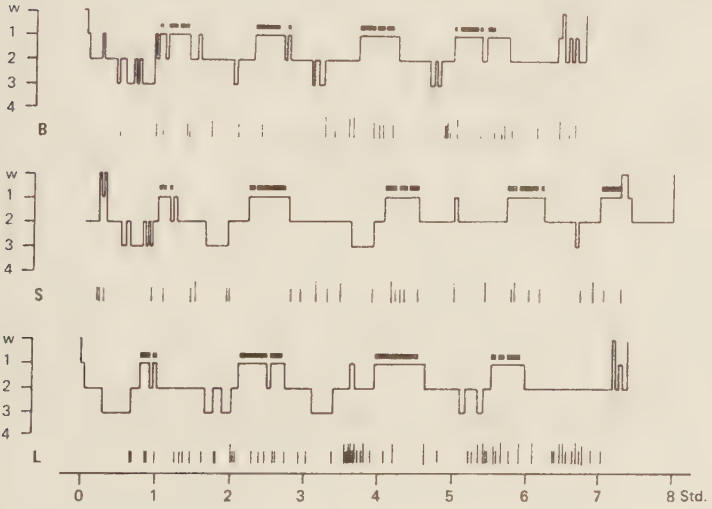


Abb. 9: Pat.Nr. 5

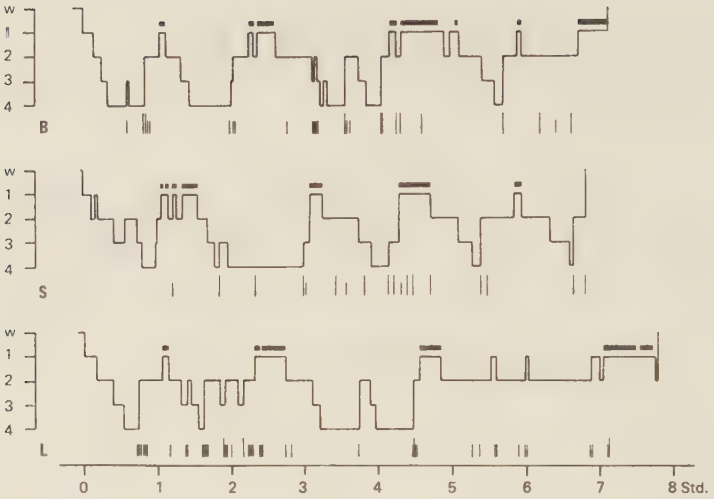


Abb.10: Pat.Nr. 8

Abb.11: Pat.Nr. 12

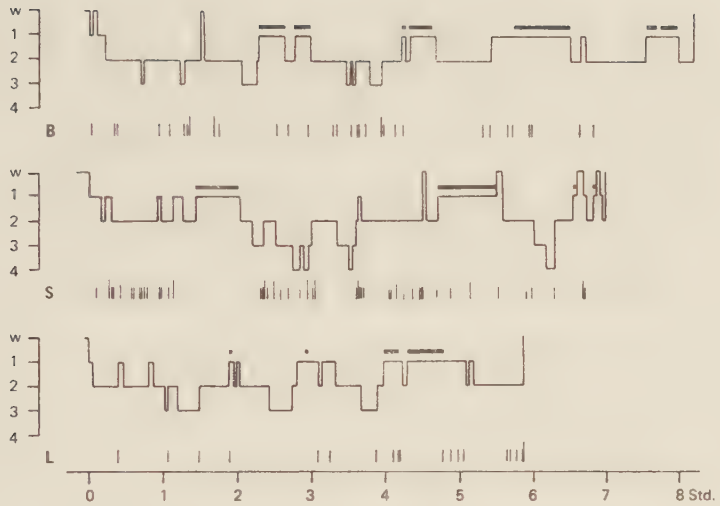


Abb.12: Pat.Nr. 13

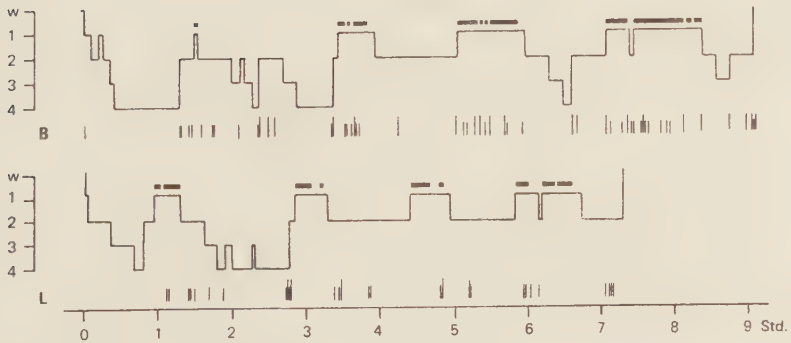


Abb.13: Pat.Nr. 15

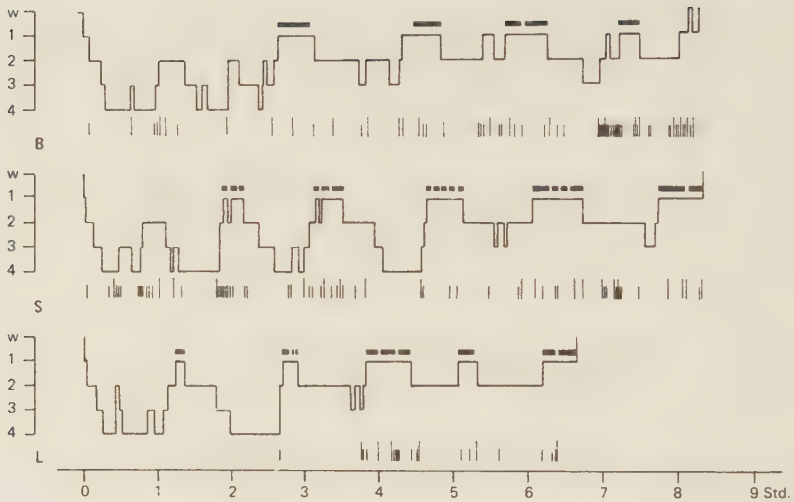


Abb.14: Pat.Nr. 23

Abb.15: Pat.Nr. 31

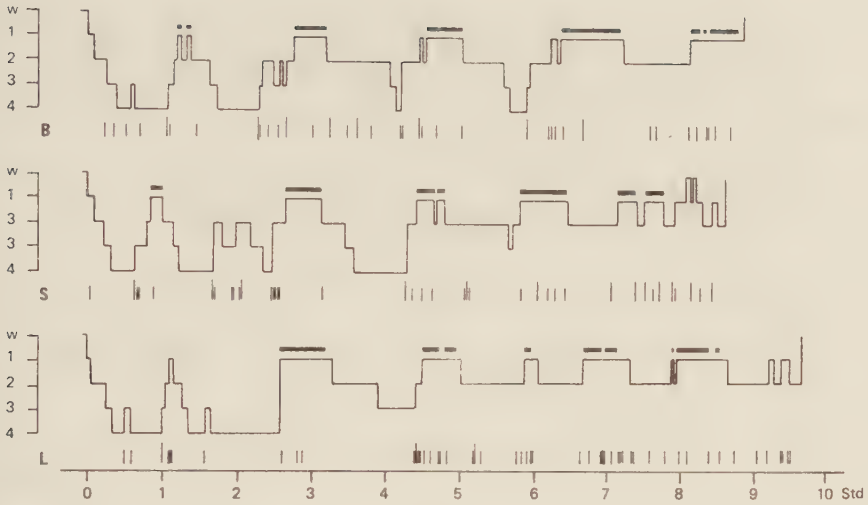


Abb.16: Pat.Nr. 33

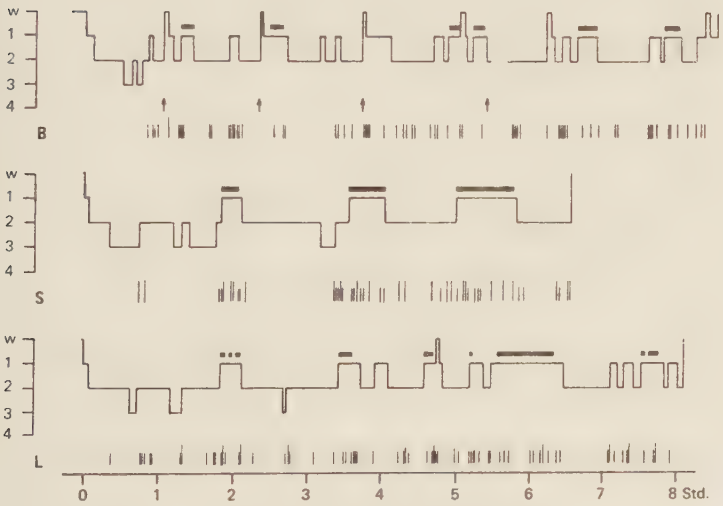


Abb.17: Pat.Nr. 35

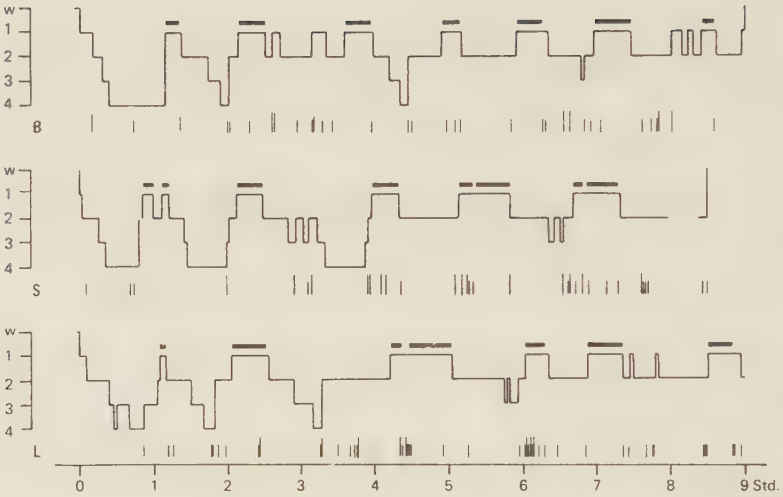


Abb.18: Pat.Nr. 37

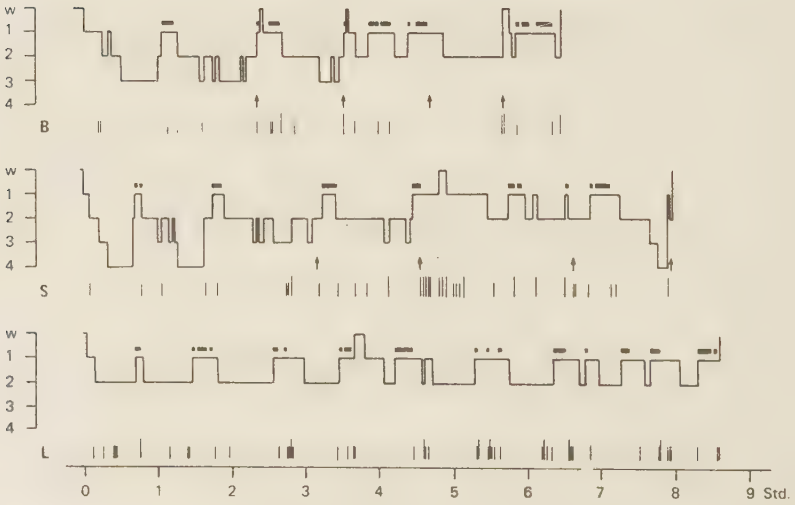


Abb.19: Pat.Nr. 39

Tabelle 13: Globale Schlafparameter für alle Patienten (n=12) vor Behandlung (B), nach 6-10 wöchiger (S) und nach durchschnittlich 9-monatiger DPH-Medikation (L). Durchschnittsalter 27,8 J , mittl. Plasmakonzentration (S) 16 µg/ml, (L) 18 µg/ml.

Pat.Nr.	Nacht	GSD. min.	K.Z. min.	% Stadienanteil an K.Z. W	MT	1	2	3+4	REM
	B	411		2,6	1,6	10,9	40,8	19,1	24,8
2	S	628	403	0,0	2,5	8,9	33,7	32,4	21,6
	L	403		0,3	0,4	18,7	40,7	20,4	19,5
	B	405		0,8	0,9	12,1	54,8	6,7	24,7
5	S	479	367	1,0	0,9	4,8	55,1	15,1	23,1
	L	442		1,2	1,5	7,8	47,8	19,2	22,5
	B	428		0,1	0,9	6,5	43,0	34,0	15,5
8	S	410	405	0,8	1,6	2,7	37,7	44,0	13,3
	L	486		1,0	0,6	6,0	53,2	29,6	9,6
	B	456		1,2	1,2	8,1	45,3	27,5	16,7
12	S	381	357	6,8	0,8	9,6	42,3	19,9	20,6
	L	357		2,1	1,1	6,8	52,0	14,8	23,2
	B	490		4,7	0,0	12,8	54,3	13,4	14,8
13	S	416	353	7,7	0,8	7,6	49,3	16,8	17,8
	L	353		2,5	0,1	19,0	52,9	14,1	11,5

Anmerkung: GSD. : Gesamtschlafzeit der jeweiligen Nacht in Minuten

K.Z. : Individuell konstante Schlafzeit eines Patienten

Fortsetzung Tabelle 13

Pat.Nr.	Nacht	GSD.	K.Z.	%Stadienanteil an K.Z.					
		min.	min.	W	MT	1	2	3+4	REM
15	B	543	435	0,8	0,9	10,7	43,2	31,2	13,2
	L	435		0,0	0,5	11,8	47,1	22,1	18,3
23	B	502		0,0	2,1	3,9	41,2	31,2	21,6
	S	503	399	0,0	0,9	1,4	33,2	44,5	20,0
	L	399		0,0	0,6	4,9	45,9	30,0	18,5
31	B	485		5,2	0,2	6,9	59,6	15,5	12,2
	S	381	381	4,1	0,9	8,2	53,7	18,4	14,4
	L	447		3,5	0,2	22,3	50,1	6,6	17,1
33	B	531		0,3	0,5	6,6	42,8	25,1	24,7
	S	516	516	2,9	1,0	5,6	40,8	29,3	20,4
	L	579		0,0	0,4	12,3	37,3	30,0	20,0
35	B	511		6,4	0,0	17,1	55,3	9,2	11,9
	S	393	393	0,0	2,1	7,7	55,1	16,5	18,6
	L	483		0,8	1,1	18,0	57,5	6,3	16,2
37	B	541		0,7	0,5	7,9	46,3	20,3	24,4
	S	509	436	0,0	1,2	1,8	41,1	30,0	25,9
	L	572		0,2	0,7	4,9	49,3	20,6	24,3
39	B	388		4,3	0,4	15,1	43,0	20,0	17,1
	S	478	388	6,9	1,9	11,3	42,8	31,3	5,8
	L	514		2,0	0,5	25,9	57,4	0,9	13,3

Tabelle 14: Gruppe 1, DPH-Plasmakonzentration nach 6-10 wöchiger Medikation (Steady-State) $<$ 19 µg/ml. Gruppenzusammensetzung siehe Tabelle 3 a. n= 7, Durchschnittsalter 30,4 J., Patienten mit generalisierten (n=2), fokalen (n=4) und unklassifizierbaren (n=1) Epilepsien . Durchschnittl. DPH-Plasmakonzentration zum Steady-State-Zeitpunkt 10,3 µg/ml.

a) Globale Schlafparameter vor Behandlung (Basis) und nach 6-10 wöchiger DPH-Medikation (Steady-State)

Parameter	Basis			Steady-State			S.D.
	$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	
Einschlafdauer	7,7	4,3	7,1	4,1	1,3	5,1	
Gesamtschlafzeit	456,0	456,0	56,4	470,3	478,0	85,9	
Konst.Schlafzeit	396,7	388,0	55,9	396,7	388,0	55,9	
Zyklen in konst.S.	4,0	4,3	0,7	3,8	3,5	1,1	
Anzahl W + MT	16,7	18,0	5,4	21,9	21,0	10,8	
Anzahl MT + ma	33,6	28,0	18,6	38,4	42,0	11,6	
% W	2,9	2,5	2,3	2,9	2,0	3,2	
% MT	0,7	0,5	0,6	1,2	0,9	7,6	
% Stadium 1	11,5	10,8	3,8	8,0	7,7	2,2	
% Stadium 2	48,5	45,3	6,7	45,4	42,8	7,7	*
% Stadium 3 + 4	17,6	18,7	7,3	23,6	19,9	7,1	
% Stadium REM	18,8	17,1	5,0	17,9	20,3	5,5	

Anmerkung:

S.D. : Statistisch signifikante Differenz im Vergleich zur Gruppe 2 (DPH Plasmakonzentration $\geqslant$ 19 µg/ml)

b) Gruppe 1, strukturelle Schlafparameter vor Behandlung (Basis) und nach 6-10 wöchiger DPH-Medikation (Steady-State)

Parameter	Basis			Steady-State			S.D.
	$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	
1.Zyklus	87,1	82,0	43,3	86,9	74,0	30,9	
2. "	91,0	91,0	11,9	121,6	118,8	43,3	
3. "	113,3	112,0	25,1	107,6	104,0	19,2	
4. " (n=3)	100,4	93,0	15,2	87,0	93,0	16,8	*
5. " (n=1)	93,3	96,0	26,1	88,0	80,5	25,6	
mittl.Zyklusdauer	98,0	95,3	13,2	104,8	110,7	21,2	
St. 1 1.Z.	11,4	11,0	8,1	9,1	6,0	5,5	
" 2.Z.	6,3	8,7	4,5	5,1	6,0	3,7	
" 3.Z.	15,7	13,8	9,2	6,0	5,0	4,3	
" (n=6) 4.Z.	11,1	11,3	4,1	8,0	4,5	8,0	
" (n=1) 5.Z.	11,0	11,0	1,0	11,0	7,5	11,0	
St. 2 1.Z.	35,1	25,0	24,9	30,0	21,0	18,7	
" 2.Z.	39,1	36,3	14,3	53,4	42,0	25,9	
" 3.Z.	62,1	59,5	18,1	46,9	49,3	10,0	
" (n=5) 4.Z.	44,7	47,0	7,3	49,8	47,0	13,0	
" (n=1) 5.Z.	53,7	53,0	12,0	40,0	44,5	12,8	
St. 3 1.Z.	16,0	16,0	8,6	19,3	13,0	17,3	
" 2.Z.	12,7	14,0	9,2	22,1	18,0	11,7	
" 3.Z.	6,6	5,3	5,0	13,9	11,0	11,2	
" (n=4) 4.Z.	5,3	4,0	6,1	6,3	6,0	4,9	
" (n=1) 5.Z.	1,7	1,0	2,1	5,8	1,5	9,5	
St. 4 1.Z.	9,4	1,0	14,9	12,4	12,0	9,9	
" 2.Z.	13,1	2,0	21,6	13,7	15,0	13,0	
" 3.Z.	1,9	0,8	3,5	11,3	6,0	15,1	
" (n=4) 4.Z.	3,7	0,4	6,4	0,3	0,2	0,5	
" (n=1) 5.Z.	0,0	0,0	0,0	3,8	0,5	6,9	

Fortsetzung Tabelle 14 b

Parameter		Basis			Steady-State			S.D.
		$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	
St.REM	1.Z.	11,7	9,5	7,2	13,1	9,0	10,6	
"	2.Z.	18,3	20,0	6,8	24,1	28,0	10,3	
"	3.Z.	22,9	24,0	10,8	24,0	25,0	13,3	
" (n=4)	4.Z.	29,9	31,0	17,3	19,0	19,0	11,6	
" (n=2)	5.Z.	26,5	30,0	10,6	18,3	19,0	12,0	
Wach	1.Z.	2,9	1,0	5,0	2,3	1,0	3,6	
"	2.Z.	1,0	1,0	1,0	1,4	0,8	2,2	
"	3.Z.	2,9	1,4	3,7	4,4	1,8	8,4	
" (n=6)	4.Z.	5,6	4,0	5,9	0,7	0,5	0,8	
" (n=4)	5.Z.	3,0	2,0	3,8	6,0	4,0	12,0	
MT	1.Z.	0,1	0,1	0,4	0,9	0,8	0,9	**
"	2.Z.	0,4	0,4	0,5	1,3	1,3	1,1	
"	3.Z.	1,6	1,3	1,5	1,4	1,3	1,3	
" (n=6)	4.Z.	0,4	0,4	0,5	1,5	1,0	1,8	
" (n=2)	5.Z.	0,2	0,1	0,4	2,5	1,5	2,6	
St.3-Latenz a	1.Z.	26,7	23,0	10,3	20,3	19,0	10,0	
"	2.Z.	108,0	97,0	48,1	107,7	98,0	40,5	
" (n=5)	3.Z.	192,5	183,0	25,6	227,2	211,5	77,7	
" (n=3)	4.Z.	309,8	312,0	42,6	329,0	340,0	64,4	
" (n=2)	5.Z.	413,3	387,0	58,2	382,0	402,0	97,6	
St.3-Latenz b	2.Z.	20,9	20,0	10,1	20,9	17,0	14,7	
" (n=5)	3.Z.	31,0	24,5	14,6	24,3	20,5	16,3	
" (n=3)	4.Z.	31,4	32,0	10,7	33,3	30,0	7,9	
" (n=2)	5.Z.	35,7	42,0	17,4	13,3	16,0	11,2	
REM-Latenz a	1.Z.	71,3	69,0	34,0	68,1	60,0	23,8	
"	2.Z.	156,4	147,0	45,2	178,7	163,5	58,4	
"	3.Z.	255,3	236,0	49,8	286,3	298,0	61,3	
" (n=4)	4.Z.	356,0	351,0	57,9	342,3	346,5	56,6	
" (n=1)	5.Z.	453,3	466,0	41,5	428,3	424,5	71,3	

Fortsetzung Tabelle 14 b

Parameter		Basis			Steady-State			S.D.
		$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	
REM-Latenz b	2.Z.	69,1	75,0	11,1	90,5	85,5	37,3	
"	3.Z.	77,3	68,5	26,8	78,0	80,8	14,7	
" (n=4)	4.Z.	64,7	64,5	12,2	62,3	61,0	7,1	
" (n=1)	5.Z.	62,0	57,0	11,4	58,5	51,0	16,0	
AREM-EREM	1.Z.	16,1	10,8	12,6	18,7	14,0	12,8	
"	2.Z.	21,6	25,0	9,2	30,0	31,0	11,5	
"	3.Z.	36,0	30,0	15,8	29,6	28,0	12,5	
" (n=4)	4.Z.	35,1	30,0	17,4	27,3	28,5	14,9	*
" (n=1)	5.Z.	31,0	38,0	16,6	29,3	19,5	18,1	
REM-Unterbrechungen		11,3	11,0	4,3	16,1	14,3	3,8	

Tabelle 15: Gruppe 2 , DPH-Plasmakonzentration nach 6-10 wöchiger Medikation (Steady-State) $\geqslant$ 19 µg/ml. Gruppenzusammensetzung siehe Tabelle 3 a. n=4, Durchschnittsalter 25,0 J., Patienten mit generalisierten (n=1) und fokalen (n=3) Epilepsien. Durchschnittl. DPH-Plasmakonzentration zum Steady-State-Zeitpunkt 26,5 µg/ml.

a) Globale Schlafparameter vor Behandlung (Basis) und nach 6-10 wöchiger DPH-Medikation (Steady-State)

Parameter	Basis			Steady-State			S.D.
	$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	
Einschlafdauer	5,0	4,5	2,2	1,5	1,5	1,3	
Gesamtschlafzeit	489,0	493,5	46,9	450,8	413,0	64,9	
konst.Schlafzeit	405,3	402,0	22,9	405,3	402,0	22,9	
Zyklen in konst.S.	4,3	3,6	1,1	4,6	4,9	0,6	
Anzahl W + MT	16,3	16,0	4,9	14,0	12,0	6,1	
Anzahl MT + ma	37,5	31,0	10,7	29,0	19,0	12,7	
% W	1,5	0,4	2,5	1,2	4,0	2,0	
% MT	0,7	0,3	0,9	1,2	1,1	0,3	
% Stadium 1	6,3	6,7	17,0	3,5	2,0	3,2	
% Stadium 2	47,5	44,0	8,4	41,4	39,4	8,8	*
% Stadium 3 + 4	25,2	21,8	8,9	34,2	30,3	12,5	
% Stadium REM	18,4	16,9	5,6	18,4	15,0	5,8	

Anmerkung:

S.D. : Statistisch signifikante Differenz im Vergleich zur Gruppe 1 (DPH Plasmakonzentration $<$ 19 µg/ml)

b) Gruppe 2, strukturelle Schlafaparameter vor Behandlung (Basis) und nach 6-10 wöchiger DPH Medikation (Steady-State)

Parameter	Basis			Steady-State			S.D.
	$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	
1.Zyklus	111,5	89,0	54,1	96,8	92,5	24,2	
2. "	94,3	94,0	18,2	100,5	84,5	29,1	
3. " (n=3)	106,5	87,5	29,5	97,3	94,0	11,4	
4. " (n=3)	77,8	72,5	26,8	86,0	90,0	11,5	*
5. " (n=1)	69,5	69,5	0,7	92,0	92,0	7,1	
mittl.Zyklusdauer	97,5	91,7	16,9	96,7	90,6	10,1	
St. 1 1.Z.	9,0	9,0	2,6	6,3	1,5	6,1	
" 2.Z.	2,8	2,5	2,5	4,8	1,0	8,2	
" 3.Z.	11,8	7,5	6,7	0,5	0,5	0,6	
" 4.Z.	3,0	3,0	2,4	1,8	2,0	1,3	
" (n=2) 5.Z.	1,0	1,0	0,0	2,0	2,0	2,0	
St. 2 1.Z.	32,0	21,5	20,6	40,5	34,0	21,0	
" 2.Z.	46,0	31,5	18,5	32,0	24,5	21,8	
" 3.Z.	50,5	47,5	5,1	33,8	33,0	3,8	
" 4.Z.	38,8	38,0	10,3	43,5	44,0	4,9	
" (n=2) 5.Z.	43,0	43,0	2,8	42,7	44,0	10,1	
St. 3 1.Z.	17,3	8,0	19,2	11,8	12,0	9,7	
" 2.Z.	12,5	11,0	4,1	12,8	10,0	9,1	
" 3.Z.	8,3	5,5	10,5	16,0	16,0	5,0	
" 4.Z.	9,8	11,0	5,6	8,5	10,0	6,0	
" (n=2) 5.Z.	1,0	1,0	1,4	10,3	8,0	4,9	
St. 4 1.Z.	36,8	36,0	21,6	24,3	18,0	25,9	
" 2.Z.	12,3	7,5	14,9	29,8	24,5	27,9	
" 3.Z.	5,3	1,0	9,2	27,3	29,5	9,3	
" 4.Z.	3,3	0,5	3,8	2,0	1,3	4,0	
" (n=2) 5.Z.	0,0	0,0	0,0	1,0	0,8	1,7	

Fortsetzung Tabelle 15 b

Parameter		Basis			Steady-State			S.D.
		$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	
St.REM	1.Z.	14,5	13,0	9,3	12,5	11,5	5,6	
"	2.Z.	19,3	19,5	7,5	17,8	14,5	13,6	
"	3.Z.	27,0	21,0	9,3	18,3	18,0	7,6	
"	4.Z.	21,0	14,5	20,6	21,0	6,5	19,1	
" (n=1)	5.Z.	23,5	23,5	0,7	31,0	31,0	(n=1)	
Wach	1.Z.	1,0	0,7	2,0	0,8	0,5	1,5	
"	2.Z.	0,8	0,5	1,5	3,5	2,3	7,0	
"	3.Z.	2,8	0,5	4,9	0,0	0,0	0,0	
"	4.Z.	1,5	1,0	3,0	0,5	0,3	1,0	
" (n=2)	5.Z.	1,0	1,0	0,8	0,0	0,0	0,0	
MT	1.Z.	1,5	1,3	1,0	0,3	0,2	0,5	**
"	2.Z.	0,8	0,5	1,0	0,5	0,5	0,6	
"	3.Z.	2,0	2,5	1,4	1,8	1,8	0,5	
"	4.Z.	0,5	0,3	1,0	1,3	1,2	0,5	
" (n=3)	5.Z.	1,0	1,0	0,8	1,7	1,5	1,2	
St.3-Latenz a	1.Z.	26,8	17,0	20,1	16,0	15,0	7,6	
"	2.Z.	134,5	115,0	63,5	119,0	103,5	30,3	
" (n=2)	3.Z.	231,0	231,0	63,6	217,8	226,0	33,8	
" (n=3)	4.Z.	337,8	341,0	66,3	333,0	336,0	26,6	
" (n=1)	5.Z.	397,5	397,5	95,5	401,7	381,0	39,3	
St.3-Latenz b	2.Z.	23,3	20,0	10,0	22,5	13,0	22,5	
" (n=2)	3.Z.	43,0	43,0	21,2	20,5	20,0	8,6	
" (n=3)	4.Z.	25,5	20,0	15,0	25,3	25,0	5,5	
" (n=1)	5.Z.	23,0	23,0	5,7	30,7	27,0	10,0	
REM-Latenz a	1.Z.	96,3	74,5	45,0	77,8	72,0	27,5	
"	2.Z.	183,8	139,0	63,1	173,5	186,5	30,5	
"	3.Z.	277,3	268,5	54,4	274,5	270,5	34,3	
"	4.Z.	367,0	367,5	59,4	351,0	357,5	29,8	
" (n=1)	5.Z.	379,5	379,5	34,6	434,0	434,0	45,3	

Fortsetzung Tabelle 15 b

Parameter		Basis			Steady-State			S.D.
		$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	
REM-Latenz b	2.Z.	64,7	69,0	14,0	74,0	65,0	18,0	
"	3.Z.	71,5	71,0	17,5	77,0	69,0	12,8	
"	4.Z.	57,5	57,0	9,0	55,3	50,5	8,3	
" (n=1)	5.Z.	45,5	45,5	0,7	56,0	56,0	5,7	
AREM-EREM	1.Z.	14,8	13,0	9,7	19,3	17,0	8,3	
"	2.Z.	21,5	22,0	8,2	24,0	20,5	16,4	
"	3.Z.	34,8	32,5	15,2	21,5	23,0	9,2	
" (n=3)	4.Z.	22,8	15,5	22,8	29,0	40,0	19,9	*
" (n=1)	5.Z.	24,0	24,0	0,0	36,0	36,0	1,4	
REM-Unterbrechungen		11,8	12,2	2,5	22,0	18,0	7,4	

Tabelle 16: Gruppe 3, DPH-Plasmakonzentration nach durchschnittl. 9-monatiger DPH-Medikation (Langzeit) < 19 µg/ml. Gruppenzusammensetzung siehe Tabelle 3 b. n= 6, Durchschnittsalter 36,2 J., Patienten mit generalisierten (n=1), fokalen (n=4) und unklassifizierbaren (n=1) Epilepsien. Durchschnittl. DPH-Plasmakonzentration 12,0 µg/ml (Langzeit), 11,7 µg/ml (Steady-State)

a) Globale Schlafparameter vor Behandlung (Basis), nach 6-10 wöchiger (Steady-State) und durchschnittlich 9-monatiger DPH-Medikation (Langzeit)

Parameter	Basis			Steady-State			Langzeit			S.D.
	$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	
Einschlafdauer	4,8	4,2	2,1	4,2	1,5	5,5	3,3	2,5	3,4	
Gesamtschlafzeit	439,2	413,5	43,7	460,7	416,5	93,4	419,3	405,0	61,3	
Konst.Schlafzeit	374,8	374,0	19,3	374,8	374,0	19,3	374,8	374,0	19,3	
Zyklen in konst.S.	3,9	4,1	0,7	3,6	3,5	1,0	4,2	3,6	1,2	b*
Anzahl W + MT	18,5	21,0	4,8	23,3	21,5	10,9	14,2	11,8	7,5	
Anzahl MT + ma	33,3	22,5	18,7	37,7	39,5	8,2	33,0	37,0	11,0	
% W	3,1	2,7	1,9	3,6	2,4	3,2	2,0	2,2	1,1	
% MT	0,7	0,5	0,6	1,1	0,9	0,7	0,6	0,5	0,6	
% Stadium 1	10,6	10,3	3,1	8,5	8,5	2,1	16,8	18,9	7,8	
% Stadium 2	50,2	46,0	7,8	46,0	43,0	7,9	50,2	50,6	5,6	
% Stadium 3 + 4	17,4	15,9	6,2	22,9	18,7	7,0	12,7	14,5	7,5	
% Stadium REM	17,9	16,9	4,5	16,8	18,0	6,0	17,9	17,5	4,8	

Anmerkung : S.D.: Statistisch signifikante Differenz zur Gruppe 4 (DPH ⩾ 19 µg/ml)
a : Vergleich Basis - Steady-State. b : Vergleich Steady-State - Langzeit
c : Vergleich Basis - Langzeit

b) Gruppe 3, strukturelle Schlafparameter vor Behandlung (Basis), nach 6-10 wöchiger (Steady-State) und nach durchschnittlich 9-monatiger DPH-Medikation (Langzeit)

Parameter		Basis			Steady-State			Langzeit			S.D.
		$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	
1.Zyklus		91,5	75,5	48,0	85,8	75,5	27,0	88,3	91,5	32,1	
2. "		94,3	92,5	10,4	124,3	119,5	48,1	96,3	71,5	39,9	
3. "		104,2	105,0	14,7	107,0	100,0	21,6	95,5	101,5	20,3	
4. "		99,5	90,5	12,5	87,0	93,0	16,8	81,5	82,0	21,8	
5. "		118,0	118,0	(n=1)	91,0	82,0	30,5	55,0	55,0	(n=1)	
mittl.Zyklusdauer		97,4	93,8	14,5	105,0	109,2	22,5	88,0	93,2	18,9	b*
St. 1	1.Z.	12,3	11,5	8,0	10,8	12,5	5,3	13,7	7,5	11,9	
"	2.Z.	6,0	6,5	3,7	7,7	7,0	5,5	12,8	9,5	9,3	
"	3.Z.	12,5	13,0	7,5	4,8	3,5	4,8	10,5	9,5	6,7	
"	4.Z.	10,8	11,5	5,0	7,8	4,0	9,2	17,7	13,5	8,3	
"	5.Z.	12,0	12,0	(n=1)	12,7	9,0	12,9	9,8	8,5	8,5	
St. 2	1.Z.	38,8	26,0	27,3	34,8	22,0	23,6	45,7	41,5	19,3	
"	2.Z.	43,2	40,5	19,2	55,2	42,5	26,5	45,5	39,5	20,1	
"	3.Z.	56,3	49,0	12,4	46,7	49,0	9,4	50,5	49,5	8,8	
"	4.Z.	44,5	45,5	8,1	48,0	40,0	14,7	38,3	37,0	7,9	
"	5.Z.	66,0	66,0	(n=1)	37,3	44,0	14,2	34,0	34,0	36,8	

Fortsetzung Tabelle 16 b

Parameter		Basis			Steady-State			Langzeit			S.D.
		$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	
St. 3	1.Z.	15,2	15,5	9,8	12,3	6,0	14,2	16,0	14,5	13,0	
"	2.Z.	14,8	15,0	8,4	20,8	14,0	13,6	14,3	15,5	8,2	
"	3.Z.	8,0	8,0	5,4	18,5	19,0	9,7	4,5	2,5	4,0	b*
"	4.Z.	4,7	3,0	6,8	7,3	9,0	4,9	6,4	1,0	9,2	c*
"	5.Z.	4,0	4,0	(n=1)	7,0	1,0	11,3	0,0	0,0	(n=1)	
St. 4	1.Z.	6,7	1,5	8,8	10,8	8,5	10,9	4,5	1,5	6,0	
"	2.Z.	11,2	2,5	21,2	10,3	7,0	8,9	2,5	0,5	5,2	
"	3.Z.	1,8	0,5	3,6	10,7	6,5	10,2	0,0	0,0	0,0	
"	4.Z.	2,0	1,2	4,9	0,3	0,2	0,5	0,3	0,2	0,5	c*
"	5.Z.	0,0	0,0	(n=1)	5,0	1,0	7,8	0,0	0,0	(n=1)	
St.REM	1.Z.	14,5	10,5	7,3	13,8	8,5	11,4	9,5	8,5	6,1	
"	2.Z.	17,2	12,5	7,5	25,7	29,5	12,5	18,8	13,0	16,8	
"	3.Z.	21,3	19,0	11,4	19,7	12,5	13,6	28,3	32,5	13,9	
"	4.Z.	32,8	21,5	18,1	11,8	6,0	9,7	13,5	15,0	6,7	
"	5.Z.	32,0	32,0	4,2	17,3	17,0	14,5	14,0	14,0	0,0	
Wach	1.Z.	3,5	1,5	5,4	2,7	1,5	3,8	0,7	0,5	0,8	
"	2.Z.	1,3	1,5	1,2	3,7	1,0	5,6	1,3	1,0	1,5	
"	3.Z.	3,0	1,5	3,5	5,2	2,3	9,0	1,2	0,3	1,8	
"	4.Z.	4,8	4,5	3,5	1,0	1,0	1,0	1,0	0,8	1,5	
"	5.Z.	1,8	1,5	1,5	8,0	6,0	13,9	4,7	6,0	3,2	c*

Fortsetzung Tabelle 16 b

Parameter		Basis			Steady-State			Langzeit			S.D.
		$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	
MT	1.Z.	0,3	0,3	0,5	0,7	0,5	0,8	0,5	0,3	0,8	
"	2.Z.	0,3	0,3	0,5	1,0	0,5	1,3	0,5	0,5	0,5	
"	3.Z.	1,7	1,5	1,6	1,5	1,5	1,0	0,5	0,3	0,8	
"	4.Z.	0,3	0,3	0,5	1,6	1,0	1,9	2,8	1,5	4,1	
"	5.Z.	0,5	0,5	0,6	3,0	3,0	3.0	1,0	1,0	1,4	
St.3-Latenz a	1.Z.	36,2	36,0	15,0	21,8	22,0	11,7	31,6	30,0	16,0	
"	2.Z.	111,7	97,5	52,8	109,7	98,5	32,5	115,8	125,0	31,1	
"	3.Z.	201,0	183,0	42,6	232,7	220,5	77,2	235,8	241,0	33,0	
"	4.Z.	304,5	289,5	48,4	335,3	362,0	66,1	323,0	333,0	20,9	
"	5.Z.	408,3	387,0	49,6	372,0	372,0	135,8	-	-	-	
St.3-Latenz b	2.Z.	20,0	19,5	10,2	24,0	17,5	17,1	27,3	25,0	7,9	
"	3.Z.	33,4	24,0	18,0	22,7	16,5	17,4	34,4	33,0	6,0	
"	4.Z.	31,3	31,5	13,2	29,8	30,0	1,3	36,7	38,0	10,1	
"	5.Z.	28,3	27,0	13,1	12,0	12,0	15,6	-	-	-	
REM-Latenz a	1.Z.	73,0	65,5	37,8	66,0	62,0	16,4	76,8	69,5	30,9	
"	2.Z.	164,8	135,5	53,2	177,2	164,5	61,4	162,5	170,5	50,3	
"	3.Z.	253,0	224,0	54,4	293,0	302,5	67,5	244,2	239,0	52,6	
"	4.Z.	349,2	307,5	60,3	349,3	359,0	59,4	332,0	353,0	91,5	
"	5.Z.	407,0	407,0	(n=1)	428,0	420,0	87,3	251,0	251,0	(n=1)	

Fortsetzung Tabelle 16 b

Parameter		Basis			Steady-State			Langzeit			S.D.
		$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	
REM-Latenz b	2.Z.	68,2	75,0	11,3	89,7	84,5	37,4	67,5	61,5	34,0	
"	3.Z.	67,3	67,0	12,8	83,0	81,5	12,5	58,0	54,5	20,5	
"	4.Z.	61,0	64,0	9,7	59,8	57,5	9,5	58,5	58,5	13,5	
"	5.Z.	75,0	75,0	(n=1)	64,3	70,0	13,4	35,0	35,0	(n=1)	
AREM-EREM	1.Z.	18,7	13,0	13,0	19,8	12,5	13,5	11,7	13,5	7,4	
"	2.Z.	20,7	13,5	10,1	33,0	32,5	14,4	21,8	17,0	19,2	
"	3.Z.	37,0	30,0	17,0	24,5	20,0	13,3	36,3	36,5	13,3	
"	4.Z.	39,7	30,5	17,5	24,0	28,0	16,4	22,3	21,5	10,6	
"	5.Z.	43,0	43,0	(n=1)	26,7	17,0	21,2	16,0	16,0	(n=1)	
REM-Unterbrechungen		12,0	11,5	3,3	14,7	14,2	1,5	15,2	15,5	5,4	

Tabelle 17 : Gruppe 4, DPH-Plasmakonzentration nach durchschnittlich 9-monatiger DPH-Mediakation (Langzeit) $\geqslant$ 19 µg/ml. Gruppenzusammensetzung siehe Tab. 3 b. n= 6, Durchschnittsalter 19,3 J., Patienten mit generalisierten (n=2) und fokalen (n=4) Epilepsien. Durchschnittl. DPH-Plasmakonzentration 24,3µg/ml (Langzeit), 21,6 µg/ml (Steady-State)

a) Globale Schlafparameter vor Behandlung (Basis), nach 6-10 wöchiger (Steady-state) und nach durchschnittlich 9-monatiger DPH-Medikation (Langzeit)

Parameter	Basis			Steady-State			Langzeit			S.D.
	$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	
Einschlafdauer	7,8	4,5	7,8	2,0	1,3	2,0	2,5	1,5	2,1	
Gesamtschlafzeit	509,3	512,0	43,1	466,2	503,0	59,5	492,3	484,5	72,1	
konst.Schlafzeit	430,7	405,5	45,6	429,8	405,0	51,0	430,7	405,5	45,6	
Zyklen in konst.S.	4,3	3,9	0,9	4,7	4,9	0,8	4,3	4,2	0,9	b*
Anzahl W + MT	14,8	15,5	4,4	13,8	12,0	5,6	10,0	7,0	7,5	
Anzahl MT + ma	37,5	30,5	11,6	31,8	26,0	16,5	42,2	37,0	20,7	
% W	1,4	0,4	2,5	0,7	0,3	1,3	0,3	0,1	0,5	
% MT	0,7	0,5	0,8	1,4	1,2	0,5	0,7	0,6	0,2	
% Stadium 1	8,8	7,3	4,6	3,8	2,7	2,7	9,7	6,3	5,3	
% Stadium 2	45,3	43,1	5,2	41,6	40,8	8,0	48,3	47,7	6,9	
% Stadium 3 + 4	25,2	26,7	9,3	32,8	30,0	11,7	23,1	22,3	9,2	
% Stadium REM	18,6	15,7	5,7	19,6	20,0	4,5	17,8	18,4	4,9	

Anmerkung: S.D.: Statistisch signifikante Differenz zur Gruppe 3 (DPH $<$ 19 µg/ml)

b) Gruppe 4, strukturelle Schlafparameter vor Behandlung (Basis), nach 6-10 wöchiger (Steady-State) und nach durchschnittlich 9-monatiger DPH-Medikation (Langzeit)

Parameter		Basis			Steady-State			Langzeit			S.D.
		$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	
1.Zyklus		99,7	83,5	44,4	96,0	94,0	30,9	102,0	77,0	48,8	
2. "		97,5	92,5	25,1	101,4	102,0	22,1	97,2	92,5	11,5	
3. "		119,5	111,5	31,2	100,8	102,5	9,3	115,0	101,5	38,7	
4. "		94,3	73,5	37,3	86,0	90,0	11,5	103,8	92,0	44,7	
5. "		75,3	69,5	13,9	87,7	87,0	9,0	83,3	82,0	4,2	
mittl.Zyklusdauer		102,7	105,4	17,0	98,1	97,0	11,2	104,4	108,0	14,0	b*
St. 1	1.Z.	8,5	8,5	3,5	4,8	5,0	4,1	8,2	6,0	4,8	
"	2.Z.	4,3	2,5	4,4	1,8	0,7	3,0	5,8	5,5	4,4	
"	3.Z.	16,8	17,5	8,7	3,0	1,3	4,1	13,2	7,5	15,5	
"	4.Z.	8,5	6,0	9,4	3,2	3,0	2,6	13,5	12,5	8,6	
"	5.Z.	5,8	1,5	5,5	3,0	3,0	2,6	7,5	6,5	5,2	
St. 2	1.Z.	27,5	23,5	14,2	32,6	32,3	15,2	34,0	24,5	25,4	
"	2.Z.	41,8	35,5	11,3	34,2	25,0	21,9	42,0	39,0	14,9	
"	3.Z.	60,8	52,5	18,0	36,6	33,0	9,5	56,0	52,5	14,6	
"	4.Z.	41,8	39,5	9,3	46,2	45,3	6,7	62,8	47,5	32,7	
"	5.Z.	45,3	42,5	5,4	44,0	46,0	8,6	35,8	34,5	19,6	

Fortsetzung Tabelle 17 b

Parameter		Basis			Steady-State			Langzeit			S.D.
		$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	
St. 3	1.Z.	15,5	9,0	15,7	21,6	15,0	15,6	19,3	21,5	4,9	
"	2.Z.	12,5	10,5	8,2	16,2	14,0	8,9	15,0	12,5	8,9	
"	3.Z.	5,3	1,5	8,4	10,0	10,0	6,7	6,5	1,5	7,1	b*
"	4.Z.	10,2	10,5	4,1	7,5	6,5	6,2	1,7	1,0	4,1	c*
"	5.Z.	0,8	0,5	1,0	8,3	7,5	5,8	0,0	0,0	0,0	
St. 4	1.Z.	37,7	41,5	21,9	23,8	19,0	21,8	27,8	13,0	36,4	
"	2.Z.	18,0	7,5	17,4	30,6	33,0	24,9	17,3	6,5	21,1	
"	3.Z.	3,8	1,0	7,6	24,8	32,0	17,5	12,0	2,3	25,2	
"	4.Z.	5,7	6,5	5,2	2,0	1,3	4,0	0,0	0,0	0,0	c*
"	5.Z.	0,0	0,0	0,0	0,8	0,5	1,5	0,0	0,0	0,0	
St.REM	1.Z.	9,2	5,5	8,3	11,8	10,0	5,1	11,5	7,0	11,0	
"	2.Z.	19,7	19,0	5,6	17,2	16,0	9,1	15,7	14,5	7,5	
"	3.Z.	28,8	30,5	7,1	24,6	23,0	9,2	25,0	21,5	16,1	
"	4.Z.	24,5	15,0	19,8	28,3	32,5	15,1	24,3	23,0	11,8	
"	5.Z.	22,3	23,5	8,3	27,7	28,5	5,8	23,3	22,0	5,1	
Wach	1.Z.	0,7	0,3	1,2	0,6	0,4	1,3	0,2	0,1	0,4	
"	2.Z.	0,3	0,2	0,8	0,4	0,3	0,9	0,0	0,0	0,0	
"	3.Z.	2,5	1,0	4,2	0,0	0,0	0,0	0,7	0,3	1,2	
"	4.Z.	2,7	1,6	6,5	0,2	0,1	0,4	0,5	0,3	1,2	
"	5.Z.	2,5	1,0	4,2	0,0	0,0	0,0	0,8	0,5	1,5	c*

Fortsetzung Tabelle 17 b

Parameter		Basis			Steady-State			Langzeit			S.D.
		$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	
MT	1.Z.	0,8	0,5	1,2	0,6	0,3	0,9	0,3	0,3	0,5	
"	2.Z.	1,0	1,0	0,9	1,0	1,0	0,7	0,8	0,9	0,4	
"	3.Z.	1,8	2,0	1,2	1,6	1,8	1,1	0,8	0,8	0,8	
"	4.Z.	0,8	0,5	1,0	1,2	1,1	0,4	0,5	0,5	0,5	
"	5.Z.	0,6	0,3	0,9	1,5	1,3	1,0	0,5	0,5	0,6	
St.3-Latenz a	1.Z.	17,8	15,5	3,3	16,2	15,0	5,6	18,7	18,5	9,7	
"	2.Z.	123,8	107,5	51,7	114,4	102,0	43,4	125,3	96,0	57,5	
"	3.Z.	221,5	187,5	44,6	209,5	213,5	30,4	201,5	191,0	34,9	
"	4.Z.	343,2	342,5	53,4	324,7	333,0	17,1	329,0	329,0	(n=1)	
"	5.Z.	441,0	480,0	97,5	401,8	383,0	32,1	-	-	-	
St.3-Latenz b	2.Z.	24,5	24,5	8,8	18,4	11,8	17,8	23,2	21,0	9,1	
"	3.Z.	37,8	29,5	13,3	23,0	20,0	4,7	25,8	24,0	7,1	
"	4.Z.	26,7	25,5	11,5	30,0	25,0	13,2	25,0	25,0	(n=1)	
"	5.Z.	27,0	19,0	19,3	27,0	25,0	11,0	-	-	-	
REM-Latenz a	1.Z.	89,5	74,0	36,6	78,4	65,0	32,2	87,3	67,5	38,5	
"	2.Z.	174,3	150,0	51,1	176,4	189,0	33,4	178,2	165,0	53,0	
"	3.Z.	280,0	278,0	43,3	268,8	266,0	22,7	274,2	266,0	42,4	
"	4.Z.	381,7	387,5	52,1	344,0	350,5	24,5	381,3	372,5	53,2	
"	5.Z.	428,0	414,5	60,1	432,3	429,0	32,1	452,3	473,0	72,3	

Fortsetzung Tabelle 17 b

Parameter		Basis			Steady-State			Langzeit			S.D.
		$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	
REM-Latenz b	2.Z.	75,2	72,0	22,3	75,3	64,5	19,0	76,0	78,5	12,5	
"	3.Z.	82,8	77,5	27,5	71,2	68,0	12,5	75,2	59,0	23,9	
"	4.Z.	65,2	58,0	13,2	57,8	57,5	7,6	67,0	59,5	34,5	
"	5.Z.	50,5	46,5	5,9	51,0	52,0	9,5	55,3	54,0	14,0	
AREM-EREM	1.Z.	10,2	9,5	8,6	17,8	15,0	8,0	15,0	7,5	12,7	
"	2.Z.	22,7	22,5	6,3	21,6	21,0	8,8	21,0	22,5	7,3	
"	3.Z.	36,3	30,5	13,4	29,2	24,0	10,0	39,0	32,0	32,8	
"	4.Z.	29,0	15,5	27,2	31,0	37,5	16,8	36,8	29,5	23,8	
"	5.Z.	24,5	24,0	10,6	36,3	36,5	1,2	28,0	26,0	10,1	
REM-Unterbrechungen		11,3	13,0	3,9	22,6	24,0	6,3	17,0	14,0	8,8	

Tabelle 18 : Gruppe 5, unter durchschnittlich 9-monatiger DPH-Medikation anfallsfreie Patienten. Gruppenzusammensetzung siehe Tabelle 3 c. n= 8, Durchschnittsalter 29,5 J., Patienten mit generalisierten (n=2), fokalen (n=5) und unklassifizierbaren (n=1) Epilepsien.Mittl. DPH-Plasmakonzentration 15,5 µg/ml (Langzeit), 17,4 µg/ml (Steady-State).

a) Globale Schlafparameter vor Behandlung (Basis), nach 6-10 wöchiger (Steady-State) und durchschnittlich 9-monatiger DPH-Medikation (Langzeit)

Parameter	Basis			Steady-State			Langzeit			S.D.
	$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	
Einschlafdauer	6,8	4,2	6,8	3,6	1,5	4,8	3,3	2,0	3,2	
Gesamtschlafzeit	461,0	458,5	42,0	449,0	413,0	85,5	421,3	404,5	51,7	
Konst.Schlafzeit	382,3	387,0	20,9	382,3	387,0	20,9	382,3	387,0	20,9	
Zyklen in konst.S.	3,8	3,8	0,7	3,7	3,5	0,8	3,8	3,6	0,7	
Anzahl W + MT	18,0	19,5	4,8	19,0	18,5	7,7	13,9	11,0	8,7	
Anzahl MT + ma	39,0	40,0	16,5	38,1	41,5	12,3	37,4	37,0	20,1	
% W	2,6	1,4	2,5	2,6	0,9	3,2	1,4	1,1	1,2	
% MT	0,8	0,3	0,8	1,3	0,9	0,7	0,7	0,6	0,5	
% Stadium 1	9,5	8,2	4,1	6,4	7,7	3,0	12,9	8,0	7,2	
% Stadium 2	49,7	45,6	7,6	44,9	42,4	9,3	50,0	50,3	5,2	
% Stadium 3 + 4	19,8	15,3	9,8	26,4	18,7	12,1	17,6	15,0	9,1	
% Stadium REM	17,4	15,7	4,7	18,3	18,8	3,1	17,3	17,5	4,8	

Anmerkung : S.D.: Statistisch signifikante Differenz zur Gruppe 6 (Anfälle)

b) Gruppe 5, strukturelle Schlafparameter vor Behandlung (Basis), nach 6-10 wöchiger (Steady-State) und nach durchschnittlich 9-monatiger DPH-Medikation (Langzeit)

Parameter		Basis			Steady-State			Langzeit			S.D.
		$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	
1.Zyklus		102,2	83,5	54,0	101,9	95,5	22,8	95,0	88,0	25,8	
2. "		93,5	92,5	12,3	122,8	118,0	38,6	99,9	92,5	30,4	
3. "		112,9	105,0	28,8	105,7	104,0	20,5	111,6	108,5	24,6	
4. "		89,1	89,5	20,8	90,3	94,0	11,9	97,0	89,0	40,6	
5. "		84,7	70,0	28,9	96,0	97,0	29,5	80,0	80,0	(n=1)	
mittl.Zyklusdauer		99,4	93,8	14,0	108,4	109,2	14,7	98,2	95,8	13,7	
St. 1	1.Z.	10,4	8,5	6,7	9,9	11,5	5,5	12,9	10,5	10,7	
"	2.Z.	5,3	3,5	4,4	6,8	6,5	5,3	10,5	7,5	9,0	
"	3.Z.	14,8	14,5	9,7	4,6	1,5	5,0	12,9	7,5	14,1	
"	4.Z.	8,1	5,5	5,2	6,3	3,0	8,2	16,4	13,5	9,3	
"	5.Z.	7,7	10,0	5,9	3,8	3,0	3,9	5,5	5,5	3,7	
St. 2	1.Z.	40,8	38,0	22,7	40,4	34,0	18,4	46,5	41,5	25,0	
"	2.Z.	44,6	48,0	17,3	51,6	42,5	28,0	47,3	44,5	19,7	
"	3.Z.	58,8	49,0	18,0	44,5	49,0	11,0	50,5	49,5	10,8	
"	4.Z.	40,8	38,5	8,7	45,2	39,5	12,1	50,8	37,5	28,5	
"	5.Z.	51,0	45,0	13,1	43,8	45,5	8,5	35,8	26,0	24,2	

Fortsetzung Tabelle 18 b

Parameter		Basis			Steady-State			Langzeit			S.D.
		$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	
St. 3	1.Z.	17,0	15,5	14,0	18,9	16,0	17,1	18,3	18,5	9,5	
"	2.Z.	10,9	9,5	6,7	20,6	14,5	11,8	14,9	15,5	6,0	
"	3.Z.	7,3	5,5	7,1	12,8	11,5	7,5	6,1	4,5	4,7	
"	4.Z.	6,9	4,0	7,1	8,6	9,5	5,2	4,6	0,4	8,1	
"	5.Z.	1,3	1,0	2,3	10,8	9,0	9,0	0,0	0,0	(n=1)	
St. 4	1.Z.	15,6	1,5	21,7	14,9	7,5	20,1	9,1	2,5	11,8	
"	2.Z.	12,4	1,5	20,4	15,5	7,0	22,1	7,6	1,0	13,9	
"	3.Z.	3,8	0,6	6,9	13,0	9,5	12,1	7,9	4,5	22,3	
"	4.Z.	2,4	0,8	4,6	1,6	1,0	3,6	0,2	0,1	0,4	
"	5.Z.	0,0	0,0	0,0	4,3	1,5	6,7	0,0	0,0	(n=1)	
St.REM	1.Z.	14,4	9,5	8,4	15,0	10,0	9,1	8,8	7,5	5,4	
"	2.Z.	18,8	18,5	7,2	24,3	24,5	10,6	17,5	10,5	15,0	
"	3.Z.	24,0	21,0	11,6	24,4	25,0	12,6	31,5	32,5	10,8	
"	4.Z.	26,4	18,5	19,4	17,2	15,0	14,2	17,3	15,0	7,9	
"	5.Z.	24,5	26,0	10,2	26,7	31,0	8,4	22,0	22,0	(n=1)	
Wach	1.Z.	2,9	0,5	4,8	2,1	0,5	3,4	0,6	0,5	0,7	
"	2.Z.	1,0	0,5	1,2	2,8	0,6	5,0	1,0	0,5	1,4	
"	3.Z.	3,3	1,2	4,5	3,9	1,5	8,0	1,3	0,3	1,7	
"	4.Z.	4,4	1,5	5,4	0,7	0,4	1,0	1,1	0,9	1,6	
"	5.Z.	3,0	2,0	3,5	0,0	0,0	0,0	2,5	1,5	2,6	

Fortsetzung Tabelle 18 b

Parameter		Basis			Steady-State			Langzeit			S.D.
		$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	
MT	1.Z.	0,8	0,5	1,0	0,9	0,8	0,8	0,5	0,3	0,8	
"	2.Z.	0,5	0,3	0,8	1,3	1,2	1,0	0,5	0,5	0,5	
"	3.Z.	1,8	2,0	1,6	1,8	1,8	1,0	0,9	0,8	0,8	
"	4.Z.	0,5	0,3	0,8	1,7	1,2	1,5	2,1	1,0	3,6	
"	5.Z.	0,8	0,8	0,8	1,8	1,5	1,5	1,0	1,0	1,0	
St.3-Latenz a	1.Z.	29,0	22,0	16,3	22,1	22,0	8,0	27,4	26,5	15,4	
"	2.Z.	124,8	116,0	61,2	127,3	131,5	28,2	121,0	125,0	27,4	
"	3.Z.	198,8	184,5	38,4	248,4	238,0	50,7	226,9	216,0	33,3	
"	4.Z.	333,2	324,5	57,3	349,0	358,0	29,3	323,0	333,0	20,9	
"	5.Z.	408,3	387,0	49,6	432,0	447,0	45,4	-	-	-	
St.3-Latenz b	2.Z.	22,5	19,5	11,2	25,5	18,0	18,2	26,0	24,5	8,9	
"	3.Z.	33,5	25,5	15,4	26,3	26,0	14,0	32,1	32,5	6.4	
"	4.Z.	29,7	26,0	14,1	26,8	28,0	4,4	36,7	38,0	10,1	
"	5.Z.	28,3	27,0	13,1	29,3	27,8	11,0	-	-	-	
REM-Latenz a	1.Z.	84,6	71,5	44,7	80,6	74,0	22,3	83,4	75,5	25,0	
"	2.Z.	173,1	136,5	58,8	193,9	190,5	43,7	174,1	168,5	33,8	
"	3.Z.	274,1	253,3	52,6	300,4	298,5	44,7	261,0	253,0	26,7	
"	4.Z.	366,6	354,5	60,8	369,2	366,0	24,6	383,2	377,0	56,6	
"	5.Z.	425,7	407,0	35,0	468,3	466,0	45,5	372,0	372,0	(n=1)	

Fortsetzung Tabelle 18 b

Parameter		Basis			Steady-State			Langzeit			S.D.
		$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	
REM-Latenz b	2.Z.	67,4	69,0	9,8	90,5	85,5	31,3	74,1	67,5	26,9	
"	3.Z.	78,5	70,0	25,5	75,8	68,5	15,2	65,1	56,5	24,6	
"	4.Z.	59,5	57,5	10,8	59,8	56,3	9,3	72,2	59,5	32,4	
"	5.Z.	58,3	54,0	15,0	61,0	60,0	12,5	54,0	54,0	(n=1)	
AREM-EREM	1.Z.	17,6	11,5	12,6	21,5	15,5	11,1	11,8	13,5	6,5	
"	2.Z.	22,1	22,5	9,2	31,1	31,5	12,7	20,5	14,5	16,9	
"	3.Z.	34,3	30,0	10,8	29,4	29,5	12,4	43,6	37,0	25,1	
"	4.Z.	30,4	23,5	21,3	28,0	29,0	15,6	24,7	19,5	10,3	
"	5.Z.	26,3	24,0	15,6	35,0	37,0	17,1	26,0	26,0	(n=1)	
REM-Unterbrechungen		10,8	11,5	3,2	19,4	16,5	6,5	14,3	13,5	5,9	

Tabelle 19 : Gruppe 6, unter durschnittlich 9-monatiger DPH-Medikation nicht anfallsfreie Patienten. Gruppenzusammensetzung siehe Tabelle 3 c. n= 4, Durchschnittsalter 24,3 J., Patienten mit generalisierten (n=1) und fokalen (n=3) Epilepsien. Mittl. DPH-Plasmakonzentration 23,3 µg/ml (Langzeit), 13,0 µg/ml (Steady-State).

a) Globale Schlafparameter vor Behandlung (Basis), nach 6-10 wöchiger (Steady-State) und durchschnittlich 9-monatiger DPH-Medikation (Langzeit)

Parameter	Basis			Steady-State			Langzeit			S.D.
	$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	
Einschlafdauer	5,5	5,0	3,1	2,0	1,0	2,6	2,3	2,0	1,3	
Gesamtschlafzeit	500,8	532,0	75,4	501,0	509,0	20,2	525,0	517,5	66,7	
Konst.Schlafzeit	443,8	435,5	53,1	446,7	436,0	64,7	443,8	435,5	53,1	
Zyklen in konst.S.	4,6	4,5	0,8	5,3	5,3	0,3	5,0	4,8	1,0	
Anzahl W + MT	14,0	14,5	3,7	19,0	12,0	16,6	8,5	7,5	2,4	
Anzahl MT + ma	28,3	28,0	9,4	26,7	26,0	9,0	38,0	37,5	7,1	
% W	1,5	0,8	1,9	1,6	2,0	1,5	0,6	0,1	1,1	
% MT	0,6	0,5	0,2	0,9	1,0	0,4	0,5	0,5	0,1	
% Stadium 1	10,1	8,6	3,8	6,2	5,6	4,8	13,7	12,0	8,8	
% Stadium 2	43,9	43,1	1,6	41,6	41,1	1,1	47,8	48,2	8,3	
% Stadium 3 + 4	24,2	20,5	5,3	30,2	30,0	1,0	18,4	21,4	12,4	
% Stadium REM	19,9	17,3	5,7	17,4	20,4	10,4	19,0	19,2	4,5	

Anmerkung: S.D.: Statistisch signifikante Differenz zur Gruppe 5 (anfallsfrei)

b) Gruppe 6, strukturelle Schlafparameter vor Behandlung (Basis), nach 6-10 wöchiger (Steady-State) und nach durchschnittlich 9-monatiger DPH-Medikation (Langzeit)

Parameter		Basis			Steady-State			Langzeit			S.D.
		$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	
1. Zyklus		82,5	82,5	7,0	60,0	60,0	12,0	95,5	73,0	65,8	
2. "		100,8	95,5	29,0	90,3	77,0	33,1	90,5	87,5	25,5	
3. "		109,8	113,0	16,6	101,7	101,0	8,0	92,5	61,5	42,8	
4. "		112,5	111,5	33,4	79,0	79,0	15,6	91,8	80,0	37,9	
5. "		82,5	82,5	19,1	82,7	82,0	4,0	75,0	82,0	17,6	
mittl.Zyklusdauer		101,4	101,6	20,1	84,4	87,3	14,2	92,3	99,9	26,9	
St. 1	1.Z.	10,5	9,5	6,2	3,3	4,0	2,1	7,0	6,0	2,8	
"	2.Z.	5,0	3,0	3,6	0,3	0,3	0,6	7,0	7,0	5,0	
"	3.Z.	14,5	14,5	3,9	2,3	2,5	1,2	9,8	10,5	2,9	
"	4.Z.	12,8	9,5	10,6	3,7	3,8	0,6	14,0	13,5	7,1	
"	5.Z.	6,0	6,0	7,1	11,7	6,0	13,4	12,8	9,5	7,5	
St. 2	1.Z.	18,0	15,5	6,7	16,3	16,0	6,5	26,5	24,5	4,4	
"	2.Z.	38,3	35,5	9,5	29,7	29,0	6,0	36,8	38,0	7,1	
"	3.Z.	58,3	60,0	8,0	35,7	36,5	5,8	58,8	54,0	13,5	
"	4.Z.	48,0	50,5	6,1	50,7	49,0	4,7	50,3	42,0	24,1	
"	5.Z.	47,0	47,0	8,5	37,7	44,0	14,6	35,0	34,5	22,5	

Fortsetzung Tabelle 19 b

Parameter		Basis			Steady-State			Langzeit			S.D.
		$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	
St. 3	1.Z.	12,0	9,5	9,6	10,3	10,0	2,3	16,5	21,5	11,0	
"	2.Z.	19,3	16,0	8,1	13,5	12,0	10,6	14,3	11,5	12,6	
"	3.Z.	5,5	1,5	7,3	19,7	17,0	13,2	4,3	0,5	7,8	
"	4.Z.	8,5	8,5	3,9	5,3	5,0	5,5	2,5	1,7	5,0	
"	5.Z.	1,5	1,5	0,7	3,7	2,0	3,8	0,0	0,0	0,0	
St. 4	1.Z.	35,3	41,5	21,1	21,7	21,0	3,1	30,3	10,5	45,6	
"	2.Z.	19,0	7,5	16,9	30,3	33,0	7,4	14,5	1,5	22,7	
"	3.Z.	1,0	0,7	2,0	28,0	35,0	19,5	2,3	1,5	4,5	
"	4.Z.	6,8	6,5	5,7	0,3	0,3	0,6	0,0	0,0	0,0	
"	5.Z.	0,0	0,0	0,0	0,3	0,3	0,6	0,0	0,0	0,0	
St.REM	1.Z.	6,8	6,5	3,9	7,3	7,0	5,5	14,0	4,5	13,2	
"	2.Z.	17,8	17,0	5,4	15,3	16,0	13,0	16,8	14,0	6,7	
"	3.Z.	27,3	27,5	5,6	15,3	17,0	3,8	17,0	11,5	7,5	
"	4.Z.	33,3	20,5	18,9	24,7	32,0	17,2	24,0	26,0	15,2	
"	5.Z.	27,5	27,5	5,0	18,3	21,0	14,2	20,7	19,0	7,6	
Wach	1.Z.	0,5	0,5	0,6	0,7	0,5	1,2	0,0	0,0	0,0	
"	2.Z.	0,5	0,3	1,0	0,7	0,5	1,2	0,0	0,0	0,0	
"	3.Z.	1,8	1,5	1,0	0,0	0,0	0,0	0,3	0,2	0,5	
"	4.Z.	2,5	1,7	5,0	0,3	0,3	0,6	0,0	0,0	0,0	
"	5.Z.	0,5	0,5	0,6	8,0	6,0	13,9	2,3	1,8	4,0	

Fortsetzung Tabelle 19 b

Parameter		Basis			Steady-State			Langzeit			S.D.
		$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	
MT	1.Z.	0,3	0,2	0,5	0,0	0,0	0,0	0,3	0,2	0,5	
"	2.Z.	1,0	1,0	0,8	0,3	0,3	0,6	1,0	1,0	0,0	
"	3.Z.	1,8	1,5	1,0	1,0	1,0	1,0	0,3	0,2	0,5	
"	4.Z.	0,8	0,5	1,0	0,7	0,8	0,6	0,5	0,5	0,6	
"	5.Z.	0,0	0,0	0,0	2,7	2,3	2,9	0,3	0,3	0,6	
St.3-Latenz a	1.Z.	21,3	20,0	6,3	11,7	14,0	4,9	17,0	16,3	5,2	
"	2.Z.	103,8	98,5	11,2	70,7	68,0	13,2	119,8	92,0	73,8	
"	3.Z.	232,7	243,0	47,4	165,0	168,0	43,6	170,0	170,0	(n=1)	
"	4.Z.	319,5	324,0	51,8	285,0	285,0	67,9	329,0	329,0	(n=1)	
"	5.Z.	441,0	480,0	97,5	351,7	377,0	66,7	-	-	-	
St.3-Latenz b	2.Z.	21,8	22,0	5,6	10,7	11,0	2,5	23,8	20,5	8,3	
"	3.Z.	39,0	46,0	17,6	14,7	15,8	7,5	18,0	18,0	(n=1)	
"	4.Z.	26,8	27,0	8,5	37,5	37,5	10,6	25,0	25,0	(n=1)	
"	5.Z.	27,0	19,0	19,3	14,7	16,0	13,1	-	-	-	
REM-Latenz a	1.Z.	74,5	72,0	11,8	47,7	50,0	4,9	79,5	60,5	52,0	
"	2.Z.	162,5	157,5	31,8	131,3	128,0	26,2	162,8	144,5	79,7	
"	3.Z.	251,3	222,5	43,2	233,0	238,0	35,8	255,5	258,0	82,6	
"	4.Z.	363,0	366,0	54,6	309,0	309,0	40,0	329,3	355,3	85,8	
"	5.Z.	421,0	421,0	93,3	392,0	402,0	42,9	412,0	473,0	140,8	

Fortsetzung Tabelle 19 b

Parameter		Basis			Steady-State			Langzeit			S.D.
		$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	
REM-Latenz b	2.Z.	80,0	78,5	26,7	57,5	57,5	2,1	67,0	61,5	22,8	
"	3.Z.	68,3	70,5	12,8	82,7	81,0	5,7	69,5	59,0	22,8	
"	4.Z.	70,3	72,5	9,4	57,0	60,0	7,0	50,8	43,5	10,2	
"	5.Z.	51,0	51,0	8,5	54,3	52,0	14,6	49,0	42,0	18,5	
AREM-EREM	1.Z.	8,0	10,0	4,7	12,0	9,0	7,9	16,5	12,0	15,8	
"	2.Z.	20,8	22,5	6,1	19,0	21,0	11,1	23,3	22,5	5,5	
"	3.Z.	41,5	35,5	21,6	19,3	22,0	5,5	25,8	24,0	18,6	
"	4.Z.	42,3	37,5	25,9	28,0	37,0	19,2	40,5	37,5	29,2	
"	5.Z.	31,0	31,0	9,9	28,0	35,0	13,9	24,7	19,0	12,5	
REM-Unterbrechungen		13,5	14,5	3,9	15,3	15,0	2,5	19,8	16,0	8,5	

Tabelle 20 : Gruppe 7, Patienten mit einer DPH-Langzeitmedikationsdauer unter 9 Monaten. Gruppenzusammensetzung siehe Tabelle 3 d. n= 7, Durchschnittsalter 27,3 J., Patienten mit generalisierten (n=3) und fokalen (n=4) Epilepsien. Mittl. DPH-Plasmakonzentration 17,7 µg/ml (Langzeit), 12,4 µg/ml (Steady-State).

a) Globale Schlafparameter vor Behandlung (Basis), nach 6-10 wöchiger (Steady-State) und durchschnittlich 9-monatiger DPH-Medikation (Langzeit)

Parameter	Basis			Steady-State			Langzeit			S.D.
	$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	
Einschlafdauer	8,4	7,0	6,7	3,7	2,0	4,3	3,9	3,0	3,2	
Gesamtschlafzeit	476,4	490,0	50,4	442,4	416,0	55,2	465,9	483,0	74,6	
Konst.Schlafzeit	405,0	393,0	51,8	405,0	393,0	51,8	405,0	393,0	51,8	
Zyklen in konst.S.	3,8	3,7	0,8	4,3	4,7	1,2	4,3	3,7	1,3	a**
Anzahl W + MT	16,1	18,0	5,2	21,9	20,9	10,2	12,0	10,8	7,4	
Anzahl MT + ma	34,1	30,0	16,6	36,9	39,0	12,2	37,9	39,0	21,8	
% W	3,0	4,3	2,8	2,5	2,0	2,8	1,4	1,0	1,3	
% MT	0,5	0,2	0,7	1,1	0,9	0,5	0,5	0,5	0,3	
% Stadium 1	9,8	6,8	5,1	6,4	7,6	3,4	15,5	18,0	8,0	b*
% Stadium 2	48,5	43,3	7,6	44,7	42,8	8,3	50,6	52,9	7,1	
% Stadium 3 + 4	21,2	20,0	9,4	28,7	29,3	12,1	16,8	14,1	12,8	
% Stadium REM	16,8	15,5	4,8	15,7	17,8	5,2	15,2	16,2	3,8	

Anmerkung : S.D.: Statistisch signifikante Differenz zur Gruppe 8 (Beh.dauer > 9 Mo.)

b) Gruppe 7, strukturelle Schlafparameter vor Behandlung (Basis), nach 6-10 wöchiger (Steady-State) und nach durchschnittlich 9-monatiger DPH-Medikation (Langzeit)

Parameter		Basis			Steady-State			Langzeit			S.D.
		$\bar{X}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	
1. Zyklus		111,9	85,0	50,2	95,4	94,0	32,1	103.0	97,0	47,9	
2. "		96,7	101,0	13,7	120,6	118,0	46,1	94,1	92,0	31,4	
3. "		120,4	112,0	25,9	93,8	94,0	8,1	102,7	108,0	36,4	a*
4. "		92,9	93,0	25,7	78,7	73,0	14,4	85,0	71,5	44,6	
5. "		77,3	70,0	16,3	86,0	82,0	9,6	72,3	80,0	15,0	
mittl.Zyklusdauer		105,5	107,8	10,4	102,4	101,4	21,2	95,8	105,3	22,9	
st. 1	1.Z.	12,4	12,0	7,2	8,1	6,0	5,8	12,9	11,0	10,1	
"	2.Z.	4,9	3,0	4,3	5,0	2,0	6,2	10,4	6,3	9,7	
"	3.Z.	15,6	13,0	9,5	2,6	1,3	3,5	14,7	11,0	14,5	
"	4.Z.	8,6	7,0	6,0	3,1	3,0	2,2	16,6	17,0	8,0	
"	5.Z.	7,3	10,0	5,5	9,3	5,0	12,1	10,7	9,5	7,2	
St. 2	1.Z.	40,7	42,0	25,0	39,4	34,3	22,3	44,7	33,0	27,2	
"	2.Z.	47,1	47,0	13,7	48,6	36,0	30,6	49,0	43,5	19,5	
"	3.Z.	59,6	57,0	16,2	37,9	33,3	9,2	48,1	47,0	11,1	
"	4.Z.	45,0	49,0	9,5	44,3	44,0	6,9	48,6	36,8	32,0	
"	5.Z.	46,7	45,0	5,7	38,3	34,0	14,4	25,4	22,0	18,7	

Fortsetzung Tabelle 20 b

Parameter		Basis			Steady-State			Langzeit			S.D.
		$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	
St. 3	1.Z.	20,4	17,0	13,4	15,7	13,0	16,2	13,6	18,0	9,2	c**
"	2.Z.	14,7	15,8	8,3	19,9	14,0	11,7	14,3	16,0	9,6	
"	3.Z.	8,3	5,0	8,4	14,3	11,0	11,0	5,4	4,0	5,2	
"	4.Z.	6,3	4,5	5,4	10,0	10,5	3,3	0,1	0,1	0,4	b*
"	5.Z.	0,3	0,3	0,6	6,5	2,5	6,9	0,0	0,0	0,0	
St. 4	1.Z.	20,9	12,0	23,1	16,4	12,0	21,1	20,7	1,0	36,4	
"	2.Z.	11,0	2,0	15,6	22,7	17,0	23,0	6,7	0,4	14,8	
"	3.Z.	3,6	0,8	7,0	18,7	14,0	15,8	9,0	5,3	23,8	
"	4.Z.	3,0	1,4	5,5	1,8	0,3	3,5	0,0	0,0	0,0	
"	5.Z.	0,0	0,0	0,0	1,0	0,5	1,4	0,0	0,0	0,0	
St.REM	1.Z.	13,9	10,0	9,0	12,3	9,0	9,9	9,7	6,8	10,4	
"	2.Z.	17,4	18,0	6,8	20,0	24,0	13,5	12,3	11,0	7,1	
"	3.Z.	29,0	30,0	8,0	18,6	18,0	12,1	23,3	26,0	16,4	a*
"	4.Z.	24,1	18,0	18,0	16,8	6,0	16,8	16,5	13,0	10,0	
"	5.Z.	21,7	23,0	10,1	18,3	21,0	14,2	21,7	22,0	7,5	
Wach	1.Z.	3,4	1,0	5,0	2,1	0,4	3,7	0,6	0,4	0,8	
"	2.Z.	1,3	1,7	1,3	3,1	0,8	5,3	0,4	0,2	0,8	b*
"	3.Z.	3,7	1,3	4,8	1,3	0,8	3,4	0,9	0,6	1,5	
"	4.Z.	5,6	6,0	6,1	0,7	0,4	1,0	0,9	0,6	1,5	
"	5.Z.	2,4	1,0	4,0	8,0	6,0	13,9	2,2	1,0	3,0	

Fortsetzung Tabelle 20 b

Parameter		Basis			Steady-State			Langzeit			S.D.
		$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	
MT	1.Z	0,7	0,4	1,1	0,6	0,4	0,8	0,3	0,2	0,5	
"	2.Z.	0,4	0,2	0,8	1,0	1,0	0,8	0,6	0,6	0,5	
"	3.Z.	1,0	0,8	1,2	1,3	1,3	1,1	0,6	0,4	0,8	
"	4.Z.	0,4	0,2	0,8	1,0	1,0	0,6	1,8	0,3	4,0	
"	5.Z.	0,6	0,4	0,8	2,8	2,0	2,4	0,3	0,2	0,5	
St.3-Latenz a	1.Z.	27,9	22,0	16,3	17,7	15,5	10,3	27,3	23,5	18,1	
2	2.Z.	134,0	114,0	56,2	117,6	131,0	42,7	127,3	124,0	54,5	
"	3.Z.	213,8	186,0	43,4	231,5	226,0	76,7	225,4	214,0	37,6	
"	4.Z.	351,7	338,5	35,3	313,8	333,0	46,9	333,0	333,0	(n=1)	
"	5.Z.	472,5	472,5	10,6	376,5	391,5	72,4	-	-	-	
St.3-Latenz b	2.Z	22,0	20,0	8,2	22,3	11,0	21,1	24,0	23,0	8,2	
"	3.Z.	36,4	28,0	17,4	19,8	20,0	10,4	29,8	29,0	5,9	
"	4.Z.	33,0	33,0	12,1	30,2	30,0	9,4	46,0	46,0	(n=1)	
"	5.Z	38,0	38,0	15,6	20,5	19,5	17,0	-	-	-	
REM-Latenz a	1.Z.	94,7	76,0	39,0	78,4	80,0	28,2	90,9	79,0	38,1	
"	2.Z.	188,4	165,0	52,3	189,9	189,0	53,4	180,9	175,0	60,9	
"	3.Z.	287,0	290,0	48,0	287,4	280,0	60,3	260,7	270,8	63,8	
"	4.Z.	393,6	381,8	39,2	342,6	352,0	42,7	366,5	404,0	93,5	a*
"	5.Z.	452,3	466,0	43,2	413,3	429,0	62,0	365,3	372,0	111,2	

Fortsetzung Tabelle 20 b

Parameter		Basis			Steady-State			Langzeit			S.D.
		$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	
REM-Latenz b	2.Z.	73,5	75,5	7,3	91,7	85,5	37,3	77,7	78,0	27,9	
"	3.Z.	78,4	75,0	27,8	71,3	68,0	10,9	63,6	56,3	20,3	
"	4.Z.	66,3	69,0	11,3	58,8	60,0	6,5	63,8	44,0	36,0	
"	5.Z.	52,3	54,0	5,7	57,0	60,0	14,7	43,7	42,0	9,6	
AREM-EREM	1.Z.	17,4	11,0	13,0	17,1	14,0	11,0	12,6	7,0	12,5	
"	2.Z.	19,9	22,0	8,1	26,6	29,0	16,1	16,0	16,0	8,5	
"	3.Z.	41,7	36,0	15,1	23,4	23,0	12,3	40,0	37,0	30,9	a*
"	4.Z.	27,6	23,0	18,9	22,3	7,5	18,0	20,0	15,5	11,1	
"	5.Z.	24,7	24,0	13,0	28,7	30,8	14,4	27,0	26,0	11,5	
REM-Unterbrechungen		12,4	13,0	3,8	20,3	18,0	6,6	16,9	18,8	9,1	

Tabelle 21 : Gruppe 8, Patienten mit einer DPH-Langzeitmedikationsdauer über 9 Monaten. Gruppenzusammensetzung siehe Tabelle 3 d. n= 5, Durchschnittsalter 28,4 J., Patienten mit fokalen (n=4) und unklassifizierbaren (n=1) Epilepsien. Mittl. DPH-Plasmakonzentration 18,8 µg/ml (Langzeit), 12,8 µg/ml (Steady-State).

a) Globale Schlafparameter vor Behandlung (Basis), nach 6-10 wöchiger (Steady-State) und durchschnittlich 9-monatiger DPH-Medikation (Langzeit)

Parameter	Basis			Steady-State			Langzeit			S.D.
	$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	
Einschlafdauer	3,4	3,7	0,9	2,3	1,5	4,5	1,6	1,3	0,9	
Gesamtschlafzeit	471,2	456,0	67,6	499,5	494,0	102,0	441,8	435,0	80,1	
Konst.Schlafzeit	399,6	403,0	37,0	390,8	385,0	36,1	399,6	403,0	37,0	
Zyklen in konst.S.	4,4	4,3	0,8	3,8	3,5	0,8	4,1	4,1	0,4	a**
Anzahl W + MT	17,4	18,0	4,5	14,0	8,5	8,0	12,2	10,0	8,5	
Anzahl MT + ma	37,2	39,0	14,1	31,8	22,5	13,7	37,2	36,8	5,7	
% W	1,2	0,8	0,8	2,0	0,5	3,3	0,8	0,3	0,9	
% MT	1,2	1,0	0,4	1,4	1,0	0,8	0,8	0,7	0,5	
% Stadium 1	9,4	9,7	1,4	6,4	5,4	3,6	10,0	7,8	5,5	b*
% Stadium 2	46,7	45,3	6,1	42,8	41,7	8,4	47,4	47,8	4,2	
% Stadium 3 + 4	21,4	20,3	8,5	25,3	20,6	7,0	19,4	20,4	2,8	
% Stadium REM	20,1	22,1	5,0	22,1	20,8	2,6	21,6	22,5	2,5	

Anmerkung : S.D.: Statistisch signifikante Differenz zur Gruppe 7 (Beh.dauer < 9 Mo.)

b) Gruppe 8, strukturelle Schlafparameter vor Behandlung (Basis), nach 6-10 wöchiger (Steady-State) und durchschnittlich 9-monatiger DPH-Medikation (Langzeit)

Parameter		Basis			Steady-State			Langzeit			S.D.
		$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	
1.Zyklus		72,8	80,3	22,4	81,8	72,5	18,9	84,2	76,0	26,8	
2. "		94,8	91,0	25,4	102,3	94,5	21,0	100,4	101,0	25,6	
3. "		99,8	89,0	18,6	120,5	111,0	14,8	108,8	101,0	25,6	a*
4. "		102,6	90,0	30,0	94,3	93,0	5,1	109,8	103,5	20,1	
5. "		93,5	93,5	34,6	92,7	87,0	29,9	88,0	88,0	(n=1)	
mittl.Zyklusdauer		92,5	84,3	19,0	100,7	93,4	12,4	96,8	98,3	10,3	
St. 1	1.Z.	7,6	9,0	3,4	8,0	7,0	6,0	8,2	5,3	7,8	
"	2.Z.	5,6	7,0	3,8	5,0	5,0	4,2	7,8	8,0	4,7	
"	3.Z.	13,4	15,3	6,2	6,5	6,0	5,0	7,8	8,5	3,7	
"	4.Z.	11,2	11,0	9,3	11,0	6,0	11,4	14,2	12,0	9,7	
"	5.Z.	6,5	6,5	7,8	4,3	3,8	4,0	5,0	5,5	2,9	
St. 2	1.Z.	22,6	24,0	10,1	24,0	22,0	6,2	33,0	25,0	12,9	
"	2.Z.	36,0	36,0	15,7	40,5	37,5	16,7	36,4	37,0	10,3	
"	3.Z.	57,2	48,0	14,7	49,5	49,5	8,6	60,4	57,0	9,5	
"	4.Z.	44,6	39,0	6,8	52,3	49,0	15,3	53,4	51,0	17,5	
"	5.Z.	53,5	53,5	17,7	45,0	44,8	1,7	52,0	60,0	16,5	

Fortsetzung Tabelle 21 b

Parameter		Basis			Steady-State			Langzeit			S.D.
		$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	
St. 3	1.Z.	8,2	7,0	7,1	18,0	11,0	14,4	23,4	23,0	7,2	c**
"	2.Z	12,2	10,0	8,2	16,8	15,0	12,3	15,2	15,0	6,8	
"	3.Z	4,4	5,0	3,8	15,3	17,5	6,3	5,6	2,0	6,8	
"	4.Z.	9,0	10,0	7,1	3,0	2,3	5,2	10,3	10,0	8,6	b*
"	5.Z.	3,0	3,0	1,4	9,3	8,0	10,1	0,0	0,0	(n=1)	
St. 4	1.Z.	24,0	22,0	24,7	17,3	12,5	9,8	9,8	10,0	5,6	
"	2.Z.	19,6	7,0	23,5	14,0	9,0	14,5	14,4	9,0	19,5	
"	3.Z.	1,8	1,1	4,0	14,3	7,5	15,6	1,8	1,1	4,0	
"	4.Z.	5,0	6,0	5,1	0,0	0,0	0,0	0,3	0,2	0,5	
"	5.Z.	0,0	0,0	0,0	4,7	3,5	8,1	0,0	0,0	(n=1)	
St.REM	1.Z.	9,0	9,0	5,9	14,0	11,0	7,6	11,6	14,0	6,0	
"	2.Z.	19,8	20,0	6,4	25,0	24,5	7,1	24,2	26,0	15,8	
"	3.Z.	19,6	20,0	10,3	27,8	28,0	8,9	31,4	33,0	11,1	a*
"	4.Z.	35,0	28,0	19,5	25,3	24,0	11,1	25,3	18,5	12,0	
"	5.Z.	29,3	29,0	5,5	26,7	31,0	8,4	19,0	19,0	(n=1)	
Wach	1.Z.	0,6	0,3	0,9	1,0	0,5	1,4	0,2	0,1	0,4	
"	2.Z.	0,2	0,1	0,4	0,5	0,3	1,0	1,0	0,3	1,7	b*
"	3.Z.	1,4	1,3	0,5	5,5	3,7	11,0	1,0	0,3	1,7	
"	4.Z.	1,2	0,8	1,6	0,3	0,3	0,6	0,6	0,4	1,3	
"	5.Z.	1,8	1,3	1,3	0,0	0,0	0,0	3,0	3,0	4,2	

Fortsetzung Tabelle 21 b

Parameter		Basis			Steady-State			Langzeit			S.D.
		$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	
MT	1.Z.	0,4	0,3	0,5	0,8	0,5	1,0	0,6	0,3	0,9	
"	2.Z.	1,0	1,0	0,7	1,0	0,5	1,4	0,8	0,9	0,4	
"	3.Z.	2,8	2,8	0,8	2,0	2,0	0,8	0,8	0,8	0,8	
"	4.Z.	0,8	0,8	0,8	2,0	1,7	2,0	1,2	1,3	0,8	
"	5.Z.	0,5	0,5	0,7	1,3	1,0	1,5	1,5	1,5	0,7	
St.3-Latenz a	1.Z.	23,3	20,0	8,7	21,0	18,5	8,0	21,2	23,0	7,5	
"	2.Z.	95,0	105,0	32,9	101,8	95,0	20,9	111,2	94,0	27,6	
"	3.Z.	205,5	188,0	46,5	211,3	213,5	33,7	214,5	199,5	39,6	
"	4.Z.	291,8	260,5	57,9	373,0	373,0	9,9	321,7	329,0	20,0	
"	5.Z.	400,8	380,0	78,7	422,5	422,5	64,3	-	-	-	
St.3-Latenz b	2.Z.	22,6	24,0	11,8	20,0	19,0	6,5	27,0	24,0	9,3	
"	3.Z.	34,0	24,5	14,6	27,3	20,5	17,4	31,5	32,5	10,3	
"	4.Z.	21,8	17,5	8,1	29,0	29,0	1,4	29,7	26,0	7,2	
"	5.Z.	22,5	17,5	13,2	25,0	25,0	2,8	-	-	-	
REM-Latenz a	1.Z.	62,4	69,0	25,0	59,8	58,0	9,0	69,8	66,0	25,2	
"	2.Z.	143,2	134,0	35,8	154,0	135,5	31,1	155,6	166,0	28,7	
"	3.Z.	237,8	220,0	36,9	272,5	247,0	36,8	257,0	254,0	16,4	
"	4.Z.	326,0	306,0	55,6	353,3	344,0	49,7	354,3	352,0	18,6	a*
"	5.Z.	381,0	381,0	36,8	447,0	420,0	63,0	512,0	512,0	(n=1)	

Fortsetzung Tabelle 21 b

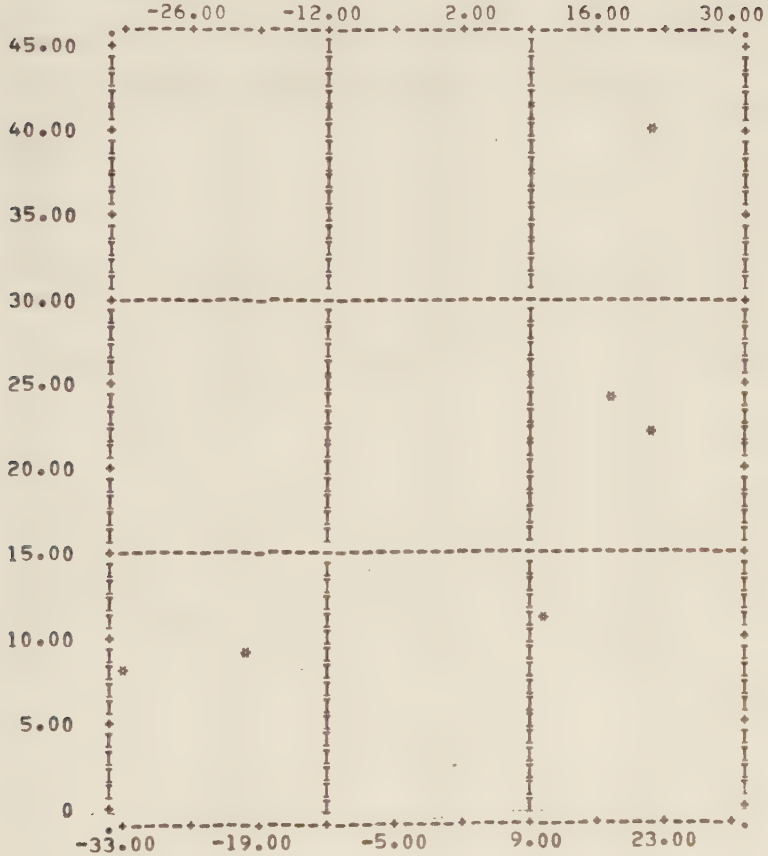
Parameter		Basis			Steady-State			Langzeit			S.D.
		$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	$\bar{x}$	M	S	
REM-Latenz b	2.Z.	70,6	58,0	26,6	72,3	62,5	15,5	63,4	62,0	19,4	
"	3.Z.	70,4	68,8	11,1	88,8	82,5	10,1	70,8	71,0	28,3	
"	4.Z.	58,6	57,0	10,7	58,7	55,0	11,9	63,3	59,5	7,9	
"	5.Z.	60,0	60,0	21,2	58,3	52,0	13,7	70,0	70,0	(n=1)	
AREM-EREM	1.Z.	10,2	10,0	8,2	22,0	19,5	11,5	14,4	16,0	6,5	
"	2.Z.	24,2	23,0	8,1	30,0	31,5	6,4	29,0	28,0	17,2	
"	3.Z.	29,6	27,0	11,8	32,3	30,5	9,0	34,4	36,0	10,7	a*
"	4.Z.	43,8	40,0	25,8	35,7	38,0	6,8	46,3	35,5	22,5	
"	5.Z.	33,5	33,5	13,4	34,3	35,0	17,0	19,0	19,0	(n=1)	
REM-Unterbrechungen		10,6	9,0	3,1	14,8	14,5	1,0	15,0	14,8	3,1	

SCATTERGRAM 1

Abszisse: Dauer 4. Zyklus (Diff.S-B)

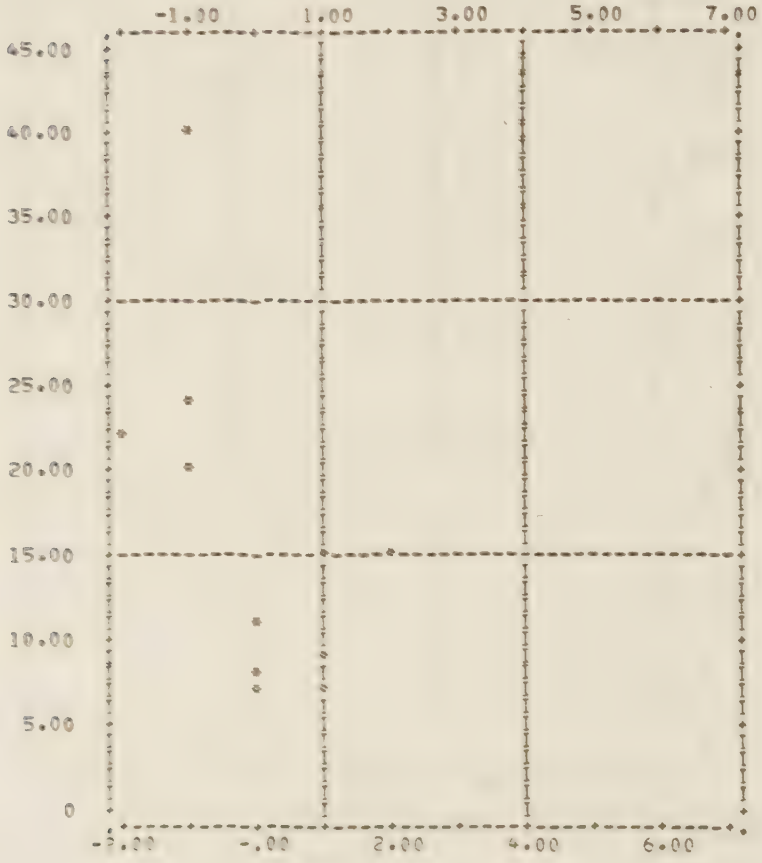
Ordinate: DPH-Plasmakonzentration (S)

n= 6, Korrelation 0,75, $p < 0,1$



Anmerkung: B: Schlafableitung vor Behandlung
S: " zum Steady-state Zeitpunkt von DPH
L: " nach Langzeitmedikation " "
Zahlenwerte auf der Abszisse in Minuten, auf der Ordinate in µg/ml

SCATTERGRAM 3
Abszisse: Movement time, 1. Zyklus (Diff.S-B)
Ordinate: DPH-Plasmakonzentration (S)
n=11, Korrelation -0,5*, p < 0,1

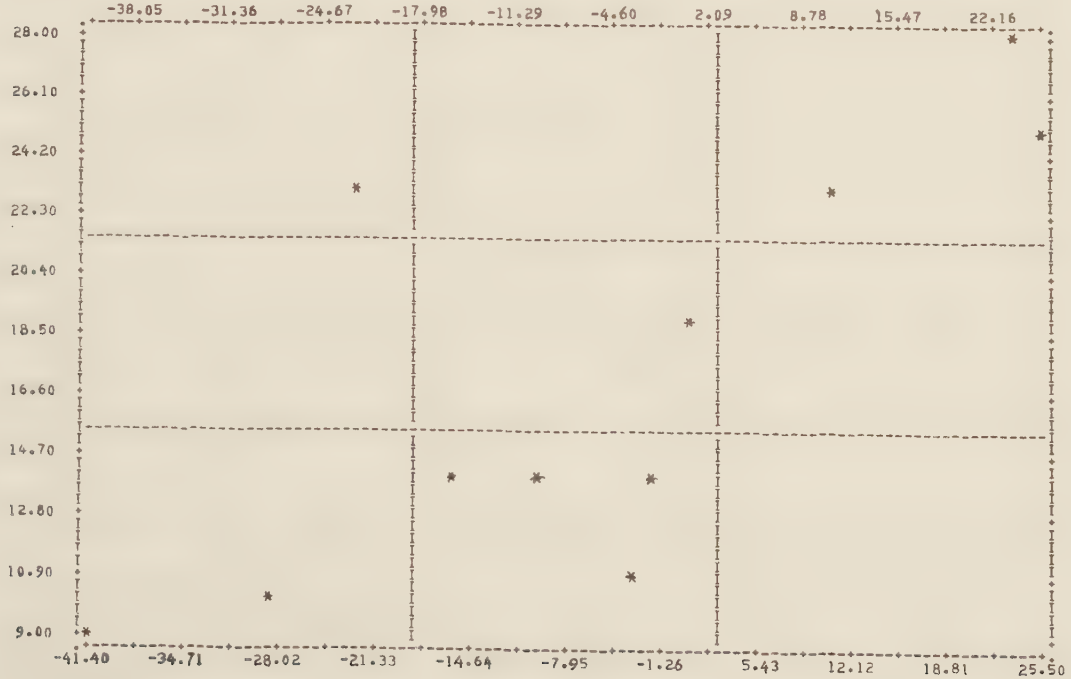


SCATTERGRAMM 3

Abszisse: mittlere Zyklusdauer (Diff. L-S)

Ordinate: DPH-Plasmakonzentration (L)

n=11, Korrelation 0,76, $p < 0,01$

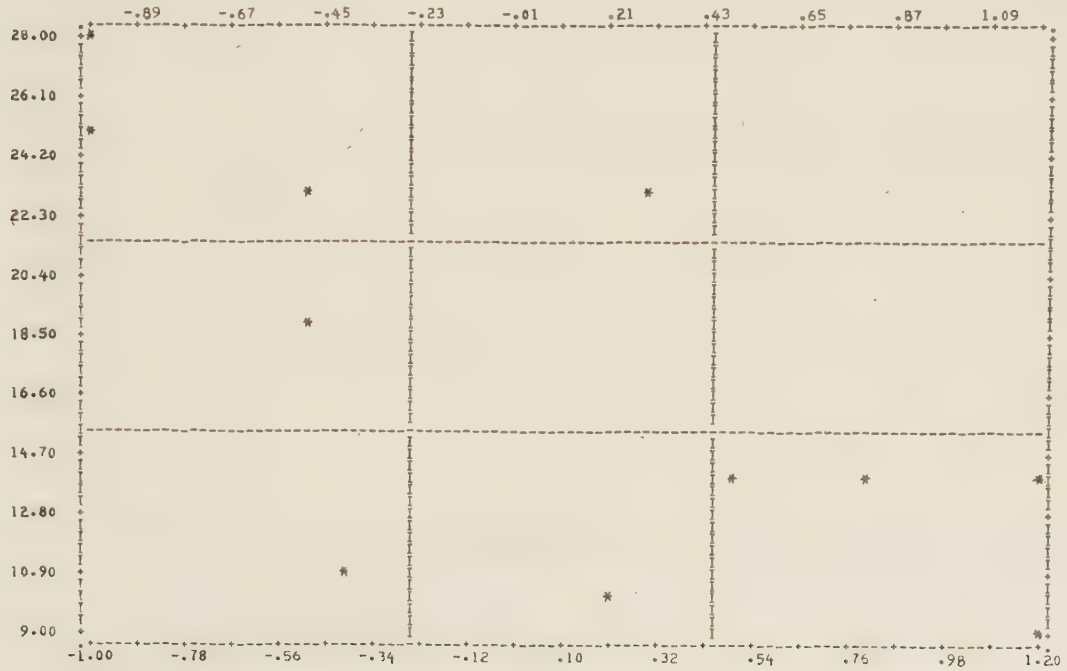


SCATTERGRAMM 4

Abszisse: Anzahl Zyklen in konst. Schlafzeit (Diff.L-S)

Ordinate: DPH-Plasmakonzentration (L)

n=11, Korrelation -0,70, $p < 0,05$

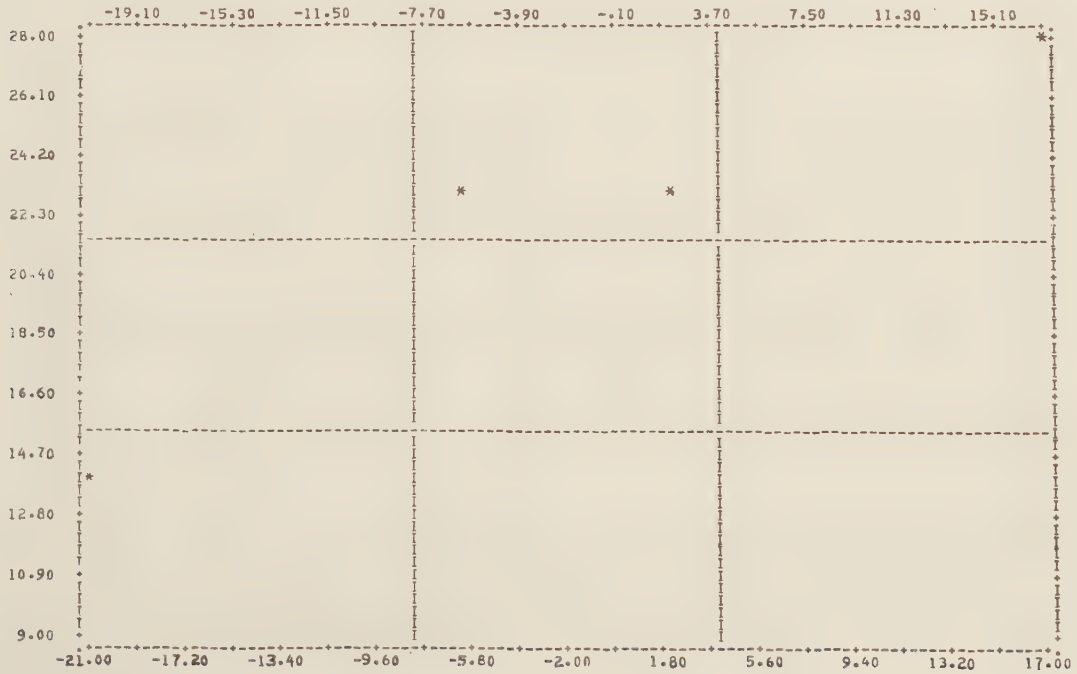


SCATTERGRAMM 5

Abszisse: Anfang REM - Ende REM, 5. Zyklus (Diff.L-S)

Ordinate: DPH-Plasmakonzetration (L)

n= 4, Korrelation 0,96, $p < 0,05$

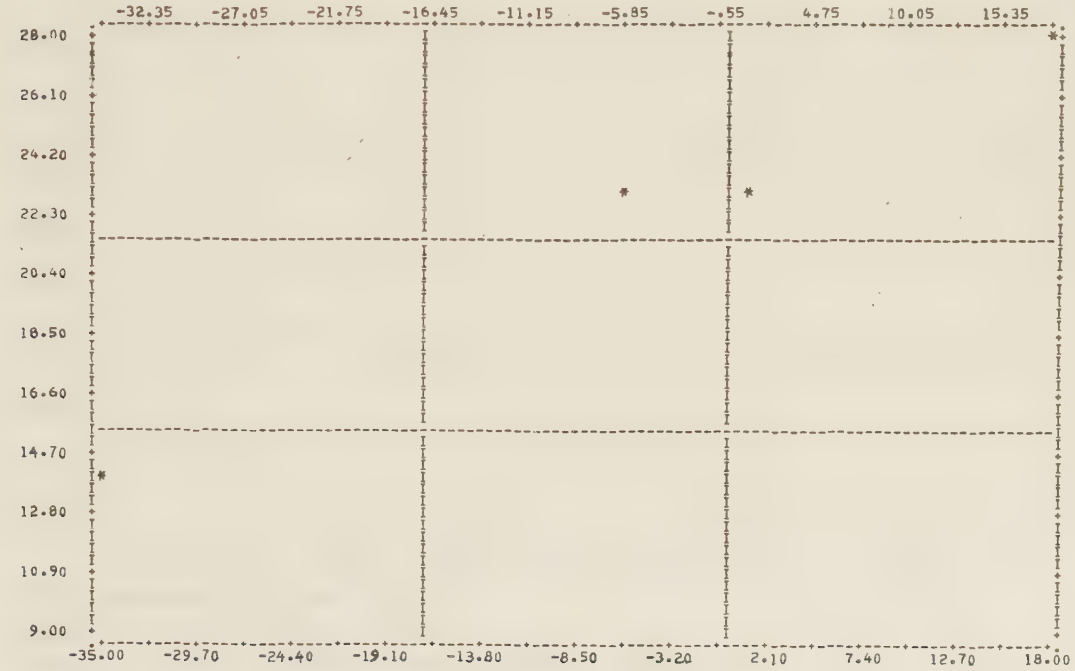


SCATTERRAMM 6

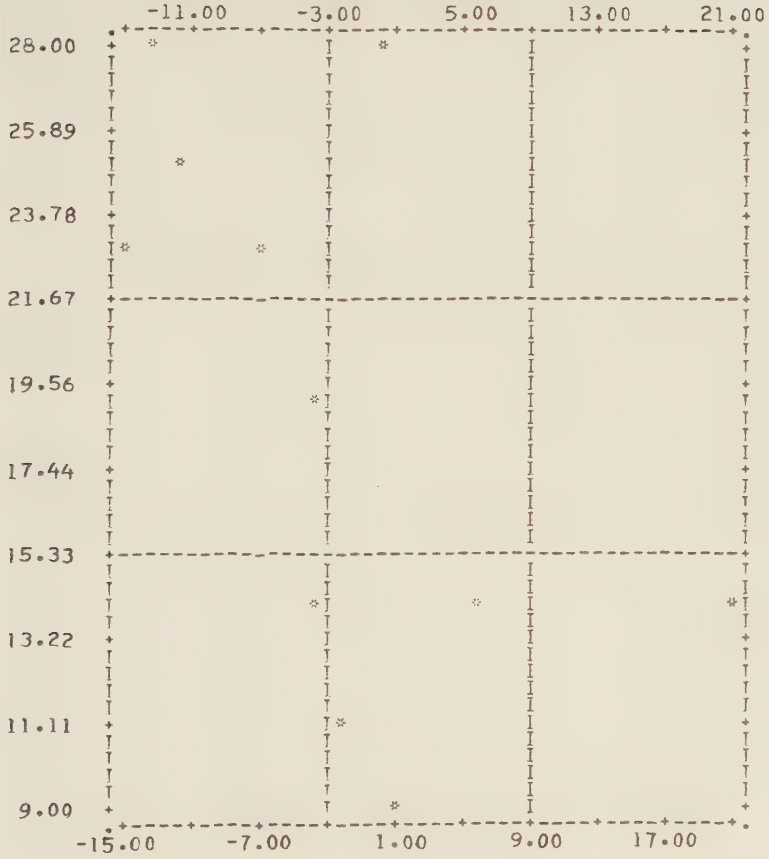
Abszisse: REM-Latenz b, 5. Z klus (Diff.L-S)

Ordinate: DPH-Plasmakonzentration (L)

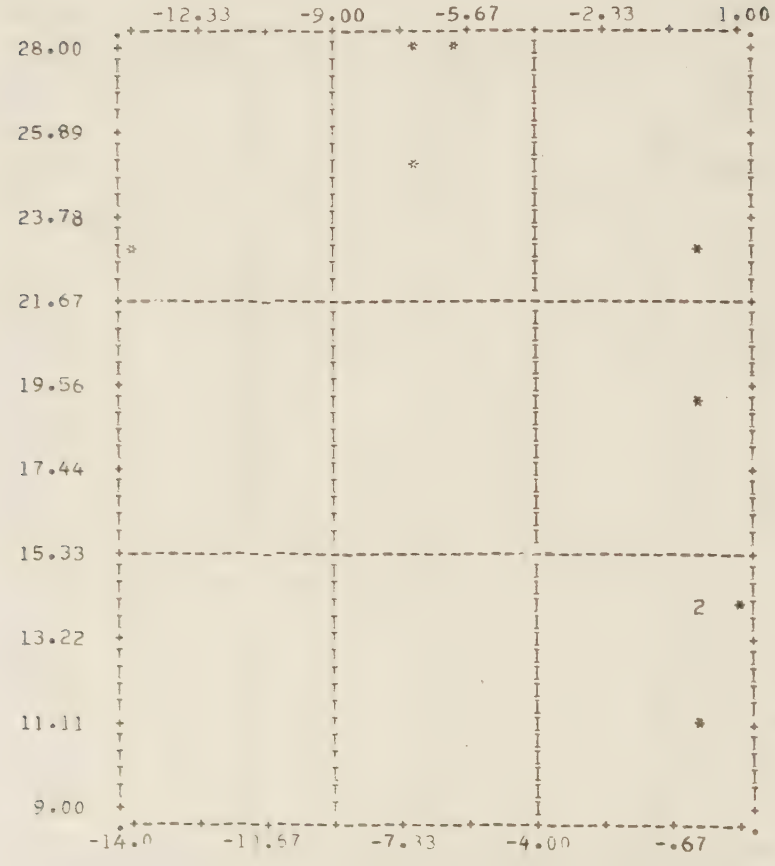
n= 4, Korrelation 0,99, $p < 0,01$



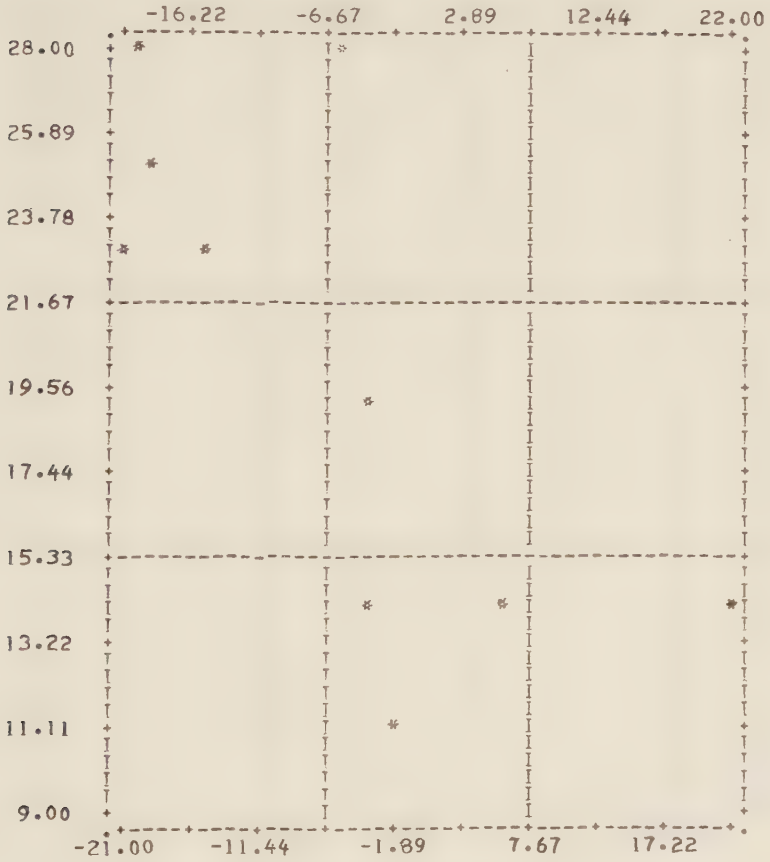
SCATTERGRAM 7
Abszisse: St. 3, 4.Zyklus (Diff.L-B)
Ordinate: DPH-Plasmakonzentration (L)
n=11, Korrelation -0,56, $p < 0,1$



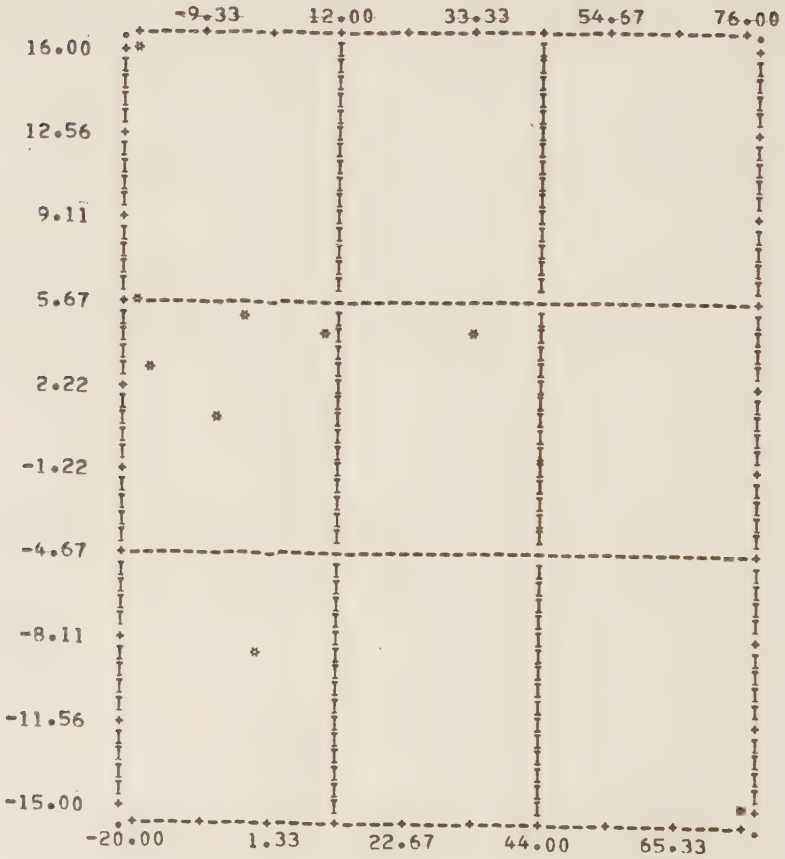
SCATTERGRAM 8
Abszisse: St. 4, 4.Zyklus (Diff.L-B)
Ordinate: DPH-Plasmakonzentration (L)
n=10, Korrelation -0,67, $p < 0,05$



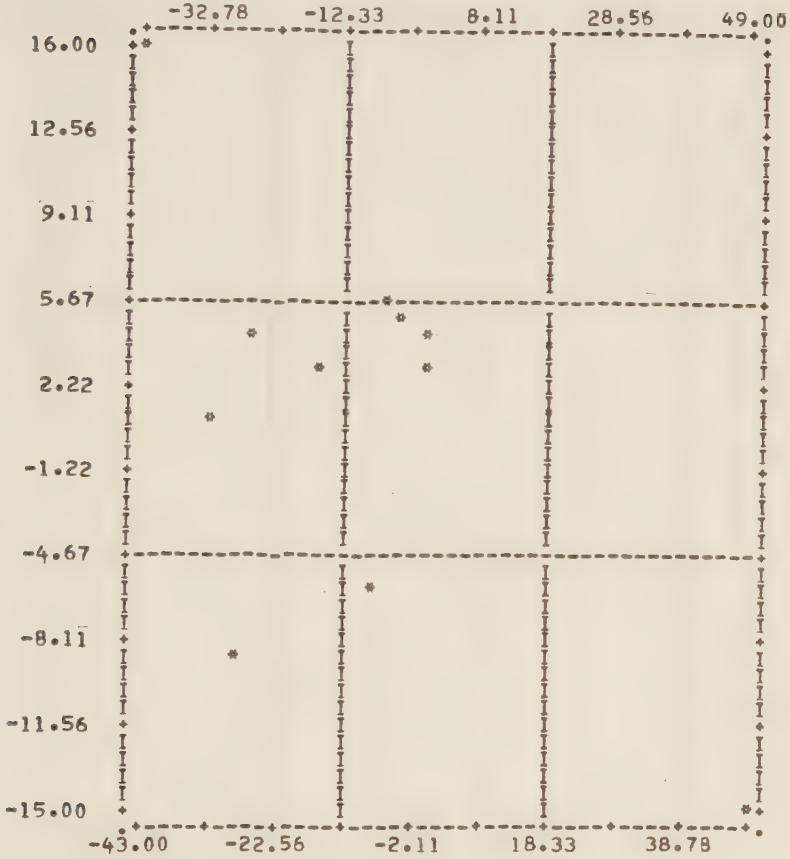
SCATTERGRAM 9
Abszisse: Summe St. 3 + 4, 4.Zyklus (Diff.L-B)
Ordinate: DPH-Plasmakonzentration (L)
n=10, Korrelation -0,7, $p < 0,05$



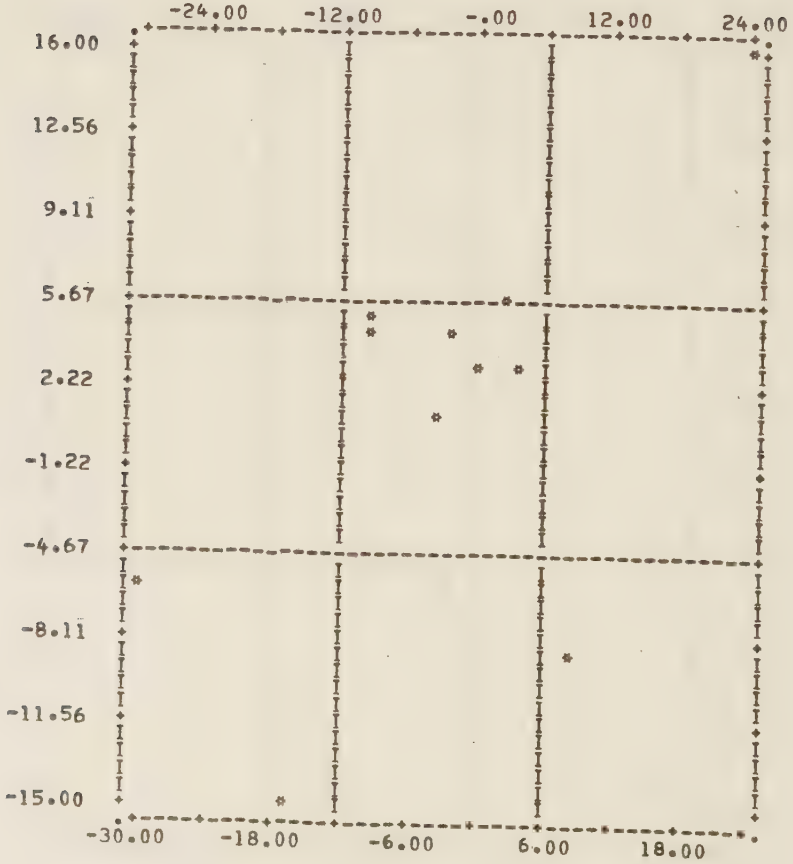
SCATTERGRAM 10
Abszisse: St. 2, 4.Zyklus (Diff.L-S)
Ordinate: Diff. DPH-Plasmakonzentration (L-S)
n= 9, Korrelation -0,69, $p < 0,05$



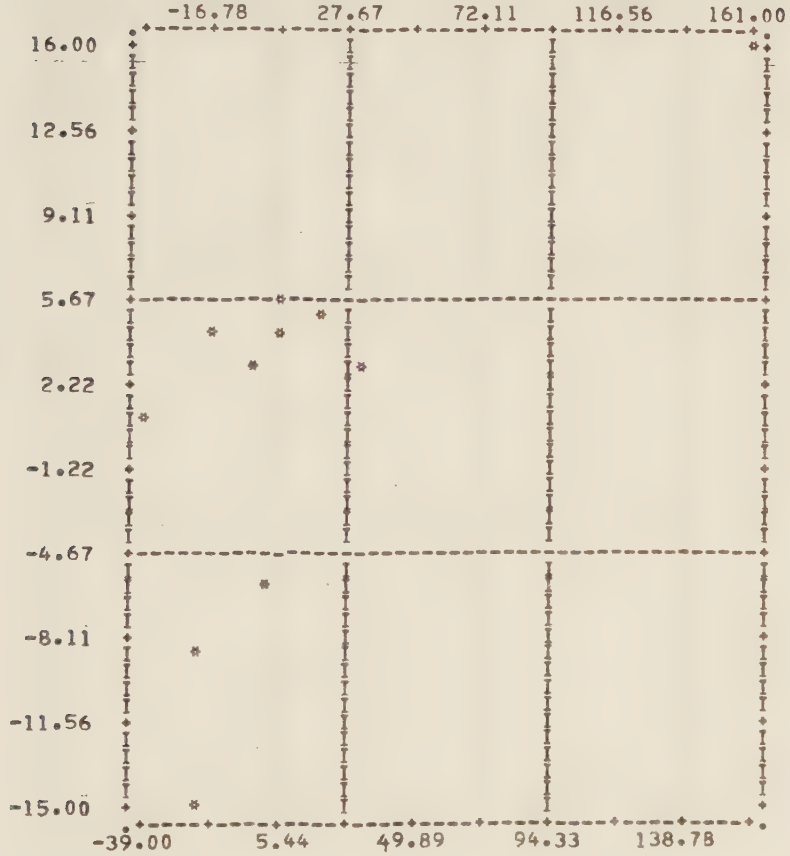
SCATTERGRAM 11
Abszisse: St. 4, 3.Zyklus (Diff.L-S)
Ordinate: Diff. DPH-Plasmakonzentration (L-S)
n=11, Korrelation -0,61, $p < 0,05$



SCATTERGRAM 12
Abszisse: St. REM, 1.Zyklus (Diff.L-S)
Ordinate: Diff. DPH-Plasmakonzentration (L-S)
n=11, Korrelation 0,61, $p < 0,05$



SCATTERGRAM 13
Abszisse: St.3 Latenz a, 2.Zyklus (Diff.L-S)
Ordinate: Diff. DPH-Plasmakonzentration (L-S)
n=11, Korrelation 0,69, $p < 0,05$

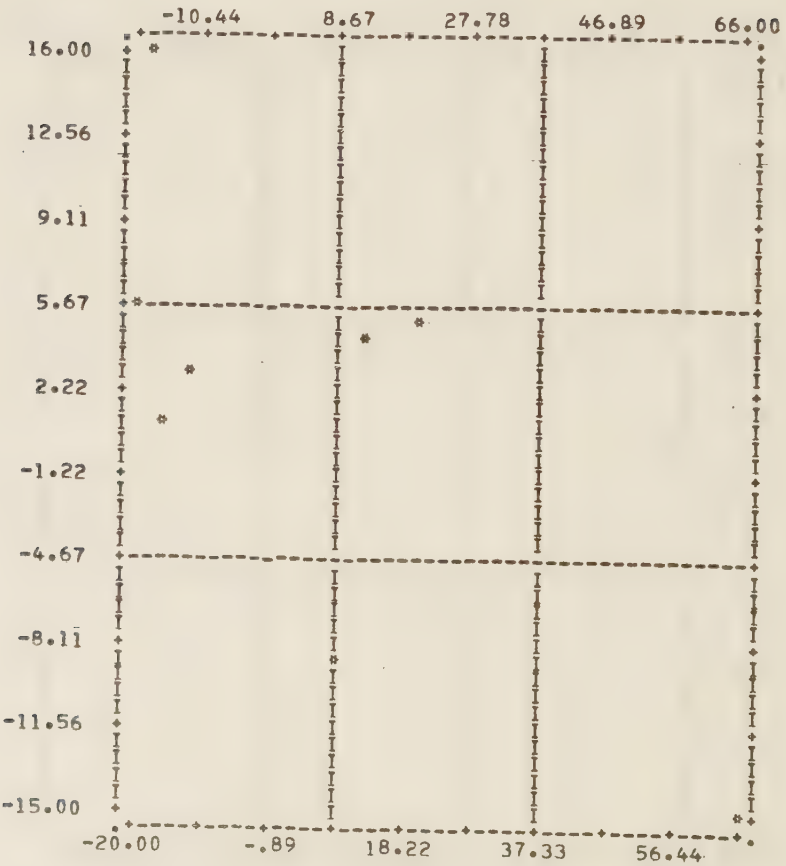


SCATTERGRAM 14

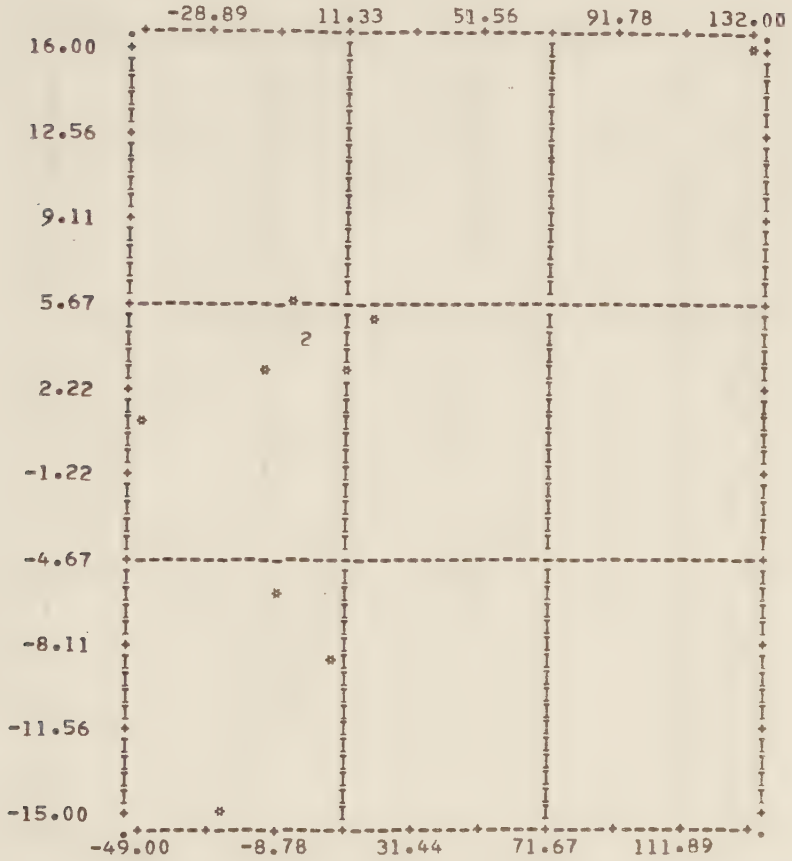
Abszisse: REM Latenz b, 4.Zyklus (Diff.L-S)

Ordinate: Diff. DPH-Plasmakonzentration (L-S)

n= 8, Korrelation -0,74, $p < 0,05$



SCATTERGRAM 15
Abszisse: Zyklusdauer, 1.Zyklus (Diff.L-S)
Ordinate: Diff. DPH-Plasmakonzentration (L-S)
n=11, Korrelation 0,64, $p < 0,05$

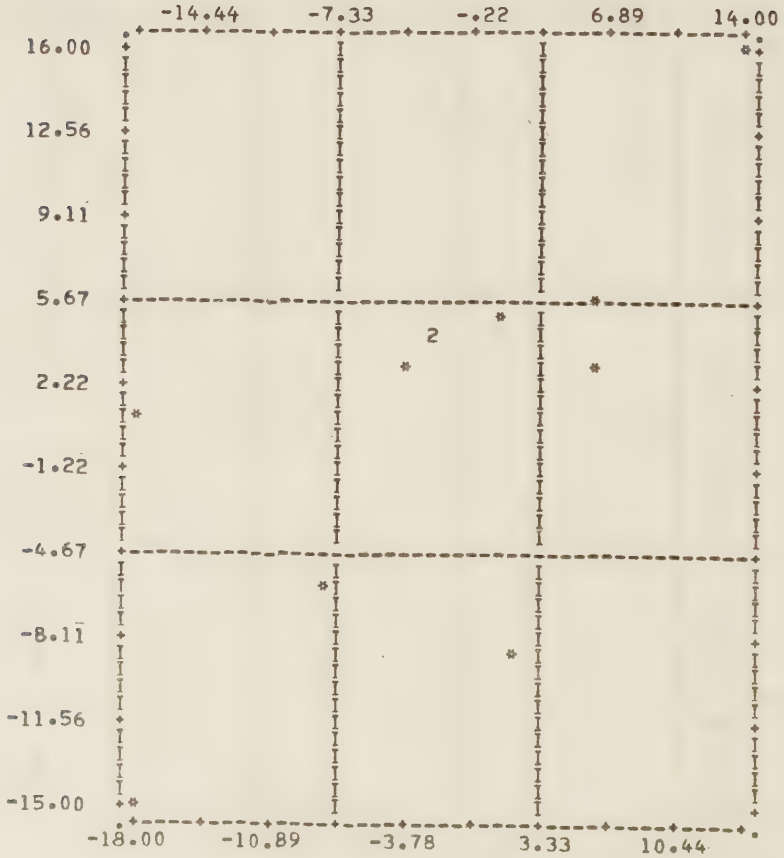


SCATTERGRAM 16

Abszisse: REM Unterbrechungen (Diff.L-S)

Ordinate: Diff. DPH-Plasmakonzentration (L-S)

n=11, Korrelation 0,69, $p < 0,05$

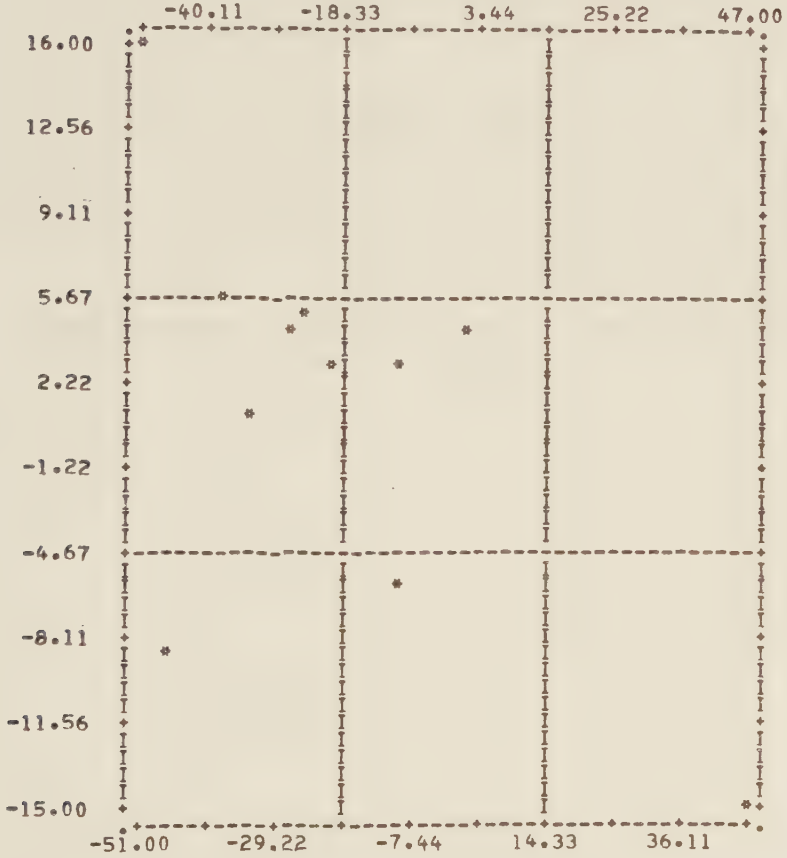


SCATTERGRAM 17

Abszisse: Summe St. 3 + 4, 3,Zyklus (Diff.L-S)

Ordinate: Diff. DPH-Plasmakonzentration (L-S)

n=11, Korrelation -0,62, $p < 0,05$



Danksagung

Herrn Prof. Dr. P. Wolf danke ich für die Überlassung des Themas und seine wertvollen Anregungen zu dieser Arbeit.

Bei Frau Dr. U.-U. Röder-Wanner möchte ich mich für die Unterstützung bei der Durchführung der Untersuchung und der Auswertung der Daten bedanken.

Weiter gilt mein Dank den Patienten, die an dieser Untersuchung teilgenommen haben, Herrn D. Heike für die Arbeit am Rechner, den Herren Dr. M. Brede, Dr. T. Danninger, C. Kern und E. Läger und Frau U. Perkumas für die Zusammenarbeit im Schlaflabor.

Frau C. Engels und Frau M. König danke ich für die Erstellung des Manuskriptes.

Lebenslauf

Am 15.2.1956 wurde ich als Sohn des Ehepaares Manutschehr und Azar Noachtar in Teheran/Iran geboren.
Mit meinen Eltern kam ich 1958 nach Erlangen (Mittelfranken), wo mein Vater sein Medizinstudium aufnahm. Hier besuchte ich von 1961 bis 1965 die Grundschule und danach das Gymnasium Fridericianum. 1969 zogen wir nach Berlin und ich ging auf den altsprachlichen Zweig des Erich-Heopner-Gymnasiums in Charlottenburg, wo ich im Dezember 1973 das Abitur bestand.
Zum Sommersemester 1974 immatrikulierte ich mich an den Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin und legte am 17.8.1976 das Physikum ab.
1979 begann meine Mitarbeit am von Prof. Dr. P. Wolf geleiteten Projekt zur Untersuchung des Nachtschlafes Epilepsiekranker an der Neurologischen Abteilung des Klinikum Charlottenburg (Leiter Prof. Dr. D. Janz), in dessen Rahmen die vorliegende Arbeit entstand.
Im Praktischen Jahr (1980/1981) arbeitete ich in der Chirurgischen (Chefarzt Prof. Dr. Geißler) und der Inneren Abteilung (Chefarzt Prof. Dr. W. Pribilla) des Krankenhaus Moabit und der Neurologischen Abteilung des Klinikum Charlottenburg (Leiter Prof. Dr. D. Janz).
Am 22.6.1981 bestand ich den 3. Teil der Ärztlichen Prüfung. Die Approbation als Arzt erhielt ich am 10.8.1981.
Vom 1.01.1981 bis 31.3.1983 war ich als Assistenzarzt in der Internistisch-Psychosomatischen Fachklinik Hochsauerland (Chefärzte V. Peikert und Dr. H.-G. Kirschner) und vom 1.5.1983 bis 15.2.1985 in der Neurologisch-Psychiatrischen Abteilung des Krankenhaus Berlin-Spandau, örtlicher Bereich Havelhöhe, (Chefarzt Dr. G. Zeller) tätig.
Am 4.5.1983 erhielt ich die deutsche Staatsangehörigkeit.
Seit dem 18.2.1985 arbeite ich als Assistenzarzt in der Neurologischen Abteilung (Leiter Dr. W. Rimpau) des Gemeinschaftskrankenhaus Herdecke, Klinikum der Universität Witten/Herdecke.

Papyrus-Druck GmbH Berlin ☎ 3416451
Dissertationen